

THESIS

MUNICH

1966

**Experimentelle Untersuchungen über
das intravenöse Ultrakurznarkotikum
Propanidid**

UTE VONNEGUT - GROSSE

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. F. Holle

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS INTRAVENÖSE

ULTRAKURZNARKOTIKUM PROPANIDID

Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Serum,
Kreislauf- und EEG-Kontrolle sowie psychodiagnostische
Tests im 24-Stunden-Verlauf

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu Muenchen

vorgelegt von

UTE VONNEGUT - GROSSE

aus Dresden

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz. Dr. A. Doenicke

Korreferent: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1966

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. Einleitung	Seite 4
I. Problemstellung	4
II. Aufgabenstellung	5
B. Methodik	7
I. Versuchspersonen	7
II. Pharmakon	7
III. Versuchsplan	10
1. Die 3 Versuchsreihen	10
2. Kreislauf-Kontrolle	12
3. Serumcholinesterase-Kontrolle (SChE)	13
4. Elektroencephalogramm-Kontrolle (EEG)	14
5. Psychodiagnostische Tests und Testgeräte	16
IV. Versuchsbedingungen	20
C. Eigene Untersuchungen und ihre Ergebnisse	23
I. Applikationsmodus	23
1. Injektionsmenge	23
2. Injektionsort	24
3. Injektionsgeschwindigkeit	25
4. Nahrungsaufnahme	25
II. Herz und Kreislauf	26
1. Puls	26
2. Blutdruck	26
III. Atmung	30
IV. SChE	32
V. EEG	37
1. Darstellung von Schlaftiefenkurven in Einzel- und Mittelwertung	37
2. Zusammenfassende Ergebnisse	48
VI. Psychodiagnostische Tests	50
VII. Begleitsymptome	56
D. Diskussion	62
E. Zusammenfassung	78
F. Literaturverzeichnis	80

A. EINLEITUNG

I. Problemstellung.

Ist die örtliche Betäubung unzureichend oder nicht indiziert, so bedient man sich in zunehmendem Maße der Inhalationsnarkose, der intravenösen Kurznarkose und Ultrakurznarkose. Im Gegensatz zur Lokalanaesthesie bringt jede Allgemeinbetäubung eine Beeinträchtigung des Gesamtorganismus mit sich. Aus dem Verlust des Bewußtseins und dem Darniederliegen verschiedener Abwehr- und Schutzreflexe können sich schwerwiegende Folgen ergeben. Jede Narkose ist deshalb ein Eingriff in die vitalen Funktionen und Regulationen.

Die intravenöse Kurznarkose ersetzt heute wiederum vielfach die Inhalationsnarkose, da eine Allgemeinnarkose per inhalationem gewisser Vorbereitungen und Sicherheitsvorkehrungen bedarf.

Aber nach beiden Narkosen, nach der Inhalationsnarkose sowie nach der Kurznarkose bedarf der Patient in der postnarkotischen Phase längerer Zeit der Pflege und Überwachung geschulten Personals.

Demgegenüber hat sich die intravenöse Ultrakurznarkose durch ihre einfache und psycheschonende Anwendungsweise bewährt. Insbesondere ist die postnarkotische Phase kurz, der Patient

ist schnell wieder voll reaktionsfähig und somit straßenverkehrsfähig.

So hat sich die Ultrakurznarkose vor allem in der chirurgischen Ambulanz bei kleinen, operativen Eingriffen und zur Narkoseeinleitung durchgesetzt.

II. Aufgabenstellung.

Die Forderungen an ein gutes Ultrakurznarkotikum sind:

- a) Völlige Unschädlichkeit und leichte Verträglichkeit mit einem Optimum an Sicherheit für den Patienten.
- b) Rascher Wirkungseintritt.
- c) Genügende Schlaftiefe mit ausreichender Schmerzausschaltung.
- d) Rasches Abklingen der narkotischen Phase.
- e) Kurze postnarkotische Phase ohne Nachschlaf und ohne Nachbeschwerden.
- f) Rasche Wiedererlangung der Straßenverkehrstüchtigkeit.

Im Rahmen der Arbeiten des Herrn Privatdozenten Dr. med. A. Doenicke habe ich die Teilfrage zu klären, inwiefern das intravenös zu injizierende Präparat Propanidid ¹⁾ als Ultrakurznarkotikum und in Kombination mit Halothan ²⁾ als Einleitungsnarkotikum den oben genannten Forderungen nachkommt.

Zur Klärung des enzymatischen Abbaus von Propanidid wurden

1) erscheint demnächst im Handel unter dem Namen Epontol ^R (Bayer)

2) Fluothan ^R (Rhein-Chemie)

außerdem Propanididnarkosen in Koppelung mit Neostigmin durchgeführt.

Weiterhin wurde das Pharmakon in seiner Kombination mit Alkohol untersucht - hinsichtlich des Einflusses auf die Straßenverkehrsfähigkeit.

B. M E T H O D I K

I. Versuchspersonen.

Die Untersuchungen wurden an 19 freiwilligen Studenten im Alter von 18 - 27 Jahren (durchschnittlich 24 Jahre) durchgeführt. Von den 19 gesunden Versuchspersonen waren 3 weiblichen Geschlechts. Insgesamt wurden 38 Narkosen vorgenommen. Der zeitliche Abstand zwischen 2 Narkosen betrug zwischen 1 und 4 Wochen. Fast jede Versuchsperson stellte sich für 2 der 3 Versuchsreihen zur Verfügung; 2 Versuchspersonen durchliefen alle 3 Versuchsreihen. (Vergleiche Tabelle 1).

II. Das Pharmakon.

Das Präparat Propanidid der Farbenfabriken Bayer AG Leverkusen ist ein neuentwickeltes, barbitursäurefreies Ultrakurznarkotikum.

"Propanidid, chemisch 3-Methoxy-4-(N,N-Diäthylcarbamoylmethoxy)-phenylelessigsäure-n-propylester, steht für den klinischen Gebrauch als 5 und 2,5%ige Lösung des Wirkstoffes in 20 bzw. 12%iger Kochsalzhaltiger wässriger Lösung des Lösungsvermittlers Cremophor EL^R zur Verfügung."

Lfd. Nr.	d. VP	Propanidid 500 mg in 2,5% Lsg.	Propanidid 375 mg in 2,5% Lsg.	Propanidid + Halothan 1%	Neostigmin 0,5-1,0 mg + Propanidid
1	10 V.♂	+		+	+
2	11 V.♂	+			
3	3 W.♀	+		+	
4	7 K.♂	+		+	
5	24 G.♂		+	+	+
6	21 G.♀	+		+	
7	22 J.♂	+		+	
8	13 G.♂	+			+
9	16 V.♂	++		+	
10	15 F.♂	+		+	
11	2 S.♂	+			+
12	17 S.♂	+		+	
13	28 G.♂	+			
14	18 R.♂		+		
15	19 S.♂	+			
16	9 H.♂	+		+	
17	12 A.♀	+		+	
18	8 K.♂	++			
19	23 W.♂	+		+	
Summe		19	2	12	5

Tabelle 1: Übersicht der Versuche mit Propanidid

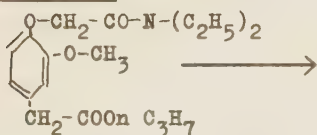
In der vorliegenden Untersuchungsserie wurde ausschließlich die 2,5%ige Lösung verwandt.

"Propanidid ist ein in Wasser unlösliches farbloses bis schwachgelbliches Öl vom $Kp_{0,7}$ 210-212°C.

Propanidid wird im Organismus hauptsächlich zu 3-Methoxy-4-(N,N-Diäthylcarbamoylmethoxy)-phenylelessigsäure hydrolytisch gespalten.

Untersuchungen von DUHM et al. mit C_{14} -markiertem Propanidid (Carboxylgruppe der Esterkomponente markiert) haben ergeben, daß der Wirkstoff in geringem Maße noch weiter zu 4-(Carboxymethoxy)-phenylelessigsäure gespalten wird.

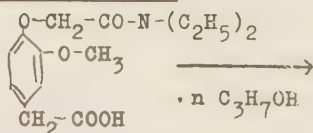
Propanidid



3-Methoxy-4-(N,N-Diäthylcarbamoylmethoxy)-phenylacetat-n-propylester

narkotisch wirksam

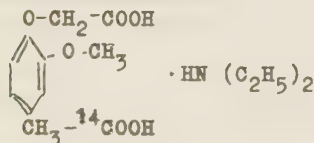
Haupt-Metabolit



3-Methoxy-4-(N,N-Diäthylcarbamoylmethoxy)-phenylacetat

nicht narkotisch wirksam

Zweiter Metabolit



4-Carboxymethoxy-phenyl-acetat

nicht narkotisch wirksam

Der Lösungsvermittler Cremophor EL^R gehört zu der Gruppe der nicht ionogenen oberflächenaktiven Substanzen. Chemisch ein äthyliertes Rizinusöl, enthält er als Hauptbestandteil (80-85%) das Triglycerid der Ricinolsäure. Auf 1 Mol Triglycerid kommen im Mittel 40 Mole Äthylenoxyd.

Erste vorläufige Ausscheidungsversuche mit C₁₄-radioaktiv markiertem Cremophor ergaben, daß die i.v. in Form von markiertem Cremophor verabreichte Aktivität bei Ratten zunächst schnell und überwiegend renal eliminiert wurde. 2 Stunden nach Applikation von 20-200 mg/kg sind bereits 50-75% der verabreichten Aktivität renal eliminiert." (DOENICKE)

III. Versuchsplan.

1. Die 3 Versuchsreihen.

Das Präparat Propanidid wurde einmal auf seine Verwendung als Ultrakurznarkotikum geprüft (21 Versuche). Zum anderen wurde die Möglichkeit, Propanidid auch zur Einleitungsnarkose zu verwenden, geprüft (12 Versuche). Angesichts dieser Aufgabenstellung ergaben sich 2 Versuchsreihen:

a) Narkose mit Propanidid

b) Narkose mit Propanidid in Kombination mit Halothan

Eine 3. Versuchsreihe (5 Versuche):

c) Narkose mit Propanidid in Verbindung mit Prostigmin

ergab sich aus der Annahme, daß Propanidid von Esterasen im Serum und in der Leber hydrolysiert wird. Da Prostigmin ein Cholinesterasehemmer ist, wurde durch vorherige Gabe von 0,5 mg, bzw. 1,0 mg Prostigmin bei den Versuchspersonen die Cholinesterase im Serum teilweise gehemmt. Somit konnte die Frage des Zusammenhanges von Serumcholinesterase-Aktivitätshöhe vor der Narkose zur Dauer der Narkose geprüft werden.

Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 24 Stunden. In diesem 24-Stunden-Verlauf wurden Kreislauf-, Serumcholinesterase-, Elektroencephalogramm-Kontrollen durchgeführt und psychodiagnostische Testkombinationen vorgenommen. Die Abbildung 2 gibt u.a. die genaue Zeiteinteilung in Minuten und Stunden wieder.

Ferner wurden 12 Stunden nach Propanididapplikation eine "Alkohol-Belastungsprobe" durchgeführt. Die Versuchspersonen mußten 1/2 Liter Bier in ca. 5 Minuten trinken. Jeweils 5 Min. und 30 Min. nach dem Alkoholgenuß wurde ein EEG geschrieben, die Serumcholinesterase bestimmt und die psychodiagnostischen Tests durchgeführt.

Bei allen 3 Versuchsreihen erfolgte jeweils eine Atropin-Prämedikation von 0,5 mg.

Angeichts der Aufgabenstellung, das Ultrakurznarkotikum unter möglichst vielseitigen Anforderungen zu prüfen, - als sog. Belastungsprobe auch in Kombination mit Alkohol -

hatte sich eine sehr hohe Anzahl an Untersuchungsmethoden ergeben.

2. Kreislaufkontrolle.

Um einen weiteren Einfluß des Präparates auf den Organismus zu untersuchen, wurde unter Anfertigung des Anästhesie-journals eine ständige Herz- und Kreislaufkontrolle, eine Registrierung von Puls, Blutdruck und Atmung vorgenommen.

Die Kreislaufkontrolle erfolgte in den ersten 30 Min. nach Injektionsbeginn fortlaufend, dann halbstündlich, einstündlich und zweistündlich, jeweils für die Dauer von 10 Min.

(Vergl. Abb. 1)

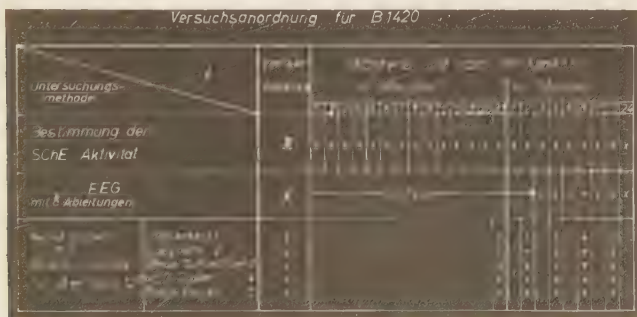


Abbildung 1: Versuchsanordnung ⁺)

Unter der Narkose wurde ferner der Grad der Schmerzausschaltung mittels einer Nadel geprüft.

⁺) Auf einigen Abbildungen steht für Propanidid die Versuchs-Bezeichnung B 1420.

3. Serumcholinesterase-Kontrolle.

Da das Propanidid seiner chemischen Struktur nach einen Ester darstellt, mußten beim enzymatischen Abbau des Propanidid die Esterasen, eventuell die Serumcholinesterase, in Frage kommen. Um die Beeinflussung von Propanidid auf die Serumcholinesterase-Aktivität zu erfassen, wurden Kontrollen dieser Enzymaktivität durchgeführt. Zur Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität und der Dibucainzahl unter dem Narkose- und im Tagesverlauf erfolgten an den Versuchspersonen nach Propanididapplikation insgesamt 24 Blutentnahmen. Die Blutentnahmen erfolgten während der ersten 30 Min. nach Injektionsbeginn laufend, dann alle 1-2 Stunden. (Vergl. Abb. 1)

Die Ergebnisse wurden in Kurven gebracht. Auf diese Weise konnte das Narkose- und das Tagesprofil der Serumcholinesterase-Aktivität graphisch dargestellt werden.

Die Aktivität der Serumcholinesterase wurde nach der Methode von KALOW bestimmt. Diese spektrophotometrische Bestimmung der Serumcholinesterase wird heute infolge seiner einfachen technischen Durchführung gegenüber der gasanalytischen Methode nach AMMON und dem kolorimetrischen Prinzip nach METCALF bevorzugt.

Als Substrat wird eine Benzoylcholin-Verdünnung verwendet, die bei 240 nm ein Absorptionsmaximum aufweist. Die Este-

rase-Aktivität einer Serumverdünnung zeigt sich in einer laufenden Abnahme der Extinktion, die über 3 Min. verfolgt wird. Aus der Abnahme der Extinktion über 3 Min. läßt sich unter Einschluß einer Temperaturkorrektur die Esterase-Aktivität in M/ml/h Benzoylcholin bei 37 ° errechnen.

Durch die Bestimmung der Dibucainzahl nach der Methode von KALOW läßt sich auch die atypische und intermediäre Form der Serumcholinesterase erfassen. Die Dibucainzahl drückt die prozentuale Hemmung der Extinktionsabnahme durch einen Zusatz von Dibucain zum Reaktionsgemisch aus. Dibucainzahlen über 70 zeigen einen normalen Serumcholinesterase-Typ an, zwischen 40 und 70 eine Intermediärform zwischen typischer und atypischer Serumcholinesterase.

4. Elektroencephalogramm-Kontrolle.

Der Verlust bzw. die Einschränkung des Bewußtseins während der Narkose - als Zeichen der herabgesetzten Tätigkeit der Großhirnrinde - kommt im Elektroencephalogramm (EEG) zum Ausdruck.

Die Kontrolle des Funktionsablaufes im Gehirn erfolgte während der ersten 30 Min. laufend, anschließend im gleichen zeitlichen Thythmus wie die Kreislauf- und Serumcholinesterase-Kontrolle. (Vergl. Abb. 1)

Die Apparatur war ein 8-kanäliges EEG-Gerät, das die Firma

Schwarzer, München, für die Untersuchungszeit zur Verfügung stellte.

Mittels kleinflächiger Elektroden wurden die Potentiale abgegriffen. Zur Anwendung kam das von JUNG angegebene Ableitungsschema mit 11 Ableitungselektroden (je 2 frontal, präcentral, temporal, parietal und occipital und 1 Nulleiter).

Die Auswertung der vorliegenden Narkose-EEG's geschah in ähnlicher Art und Weise wie die von Schlaf-EEG's. Dadurch war ein kontinuierliches Zeichnen der Schlaftiefenkurven - gemäß der klassischen Einteilung von LOOMIS - möglich. Die Stadien A und B des Schlaf-EEG's wurden auf die Narkose-Initialstadien übertragen, die durch Unregelmäßigkeiten und später auflebender rascher Tätigkeit gekennzeichnet sind.

Die Schlafstadien C und D bezeichneten die Narkose-Analgesiestadien, die einen zunehmenden Gehalt an hohen, langsamen Wellen zeigen.

Das Stadium E des Schlaf-EEG's zeigte den narkotischen Tiefschlaf mit seinen sehr trägen Delta-Wellen an.

Die Komastadien in der Narkose, wo im EEG Perioden elektrischer Stille herrschen, wurden als F-Stadien bezeichnet.

Die Stadien in Einteilung nach den charakteristischen Wellenformen und Wellenbildern, nach Höhe und Frequenz der ablaufenden Potentiale der Hirnrinde:

Stadium A = Ermüdungsstadium mit Verlangsamung und Amplitudenabnahme der Alpha-Tätigkeit.

Stadium B₀ = Einschlafstadium mit flachen, diffusen, langsamen Wellen.

Stadium B₁ = Einschlafstadium mit diffusen, langsamen, aber höheren 5-4/sec Wellen.

Stadium B₂ = Leichtes Schlafstadium mit angedeuteten Vertex-Wellen, bzw. biparietalen, steilen Wellen und kleinen, zentralen Beta-Serien.

Stadium D = Mittleres Schlafstadium mit höheren, wiederholten 5-4/sec Vertex-Wellen, deutlichen 3-14/sec Spindeln und mit K-Komplexen, die durch psychosensorielle Reize auslösbar sind.

Stadium E = Tiefes Schlafstadium mit hohen, unregelmäßigen 2-1/sec Wellenspindeln nach akustischen Reizen.

Trotz dieser Analogie ist aber festzuhalten, daß zwischen den EEG-Zeichen unter Narkose und den EEG-Zeichen im Schlaf grundlegende Unterschiede bestehen.

5. Psychodiagnostische Tests und Testgeräte.

Unter dem Gesichtspunkt der Wiedererlangung der Straßenverkehrstüchtigkeit wurden bei allen 38 Versuchspersonen im Anschluß an jede Ultrakurz-narkose mit Propanidid und seinen Kombinationen mit Halothan und Neostigmin^{+) psycho-}

^{+) Prostigmin R (Hoffmann La Roche Basel)}

diagnostische Testuntersuchungen durchgeführt.

Diese Tests kamen während der 24-stündigen Versuchsdauer innerhalb von 12 Stunden zur Ausführung, und zwar jeweils 30 Min., 2, 4, 8 und 12 Stunden nach Propanididapplikation. (Vergl. Abb. 1)

Dazu kommt der sog. "Leertest", das ist der Durchgang aller psychodiagnostischen Tests v o r Beginn des jeweiligen Narkoseversuches am jeweiligen Versuchstag.

Alle Tests wurden einer Auswertung und Punktwertung unterzogen. Der Punktwert ist Ausdruck der Leistung. Die Einzelwertung, d.h. die Punktbewertung eines jeden Testdurchgangs bei einer Versuchsperson während eines Versuchs wurde in Tabellen gefaßt. Daraus ergab sich durch Berechnung der Mittelwerte die Mittelwerts-Tabelle (diese sind unter C / VI in dieser Arbeit aufgeführt).

Der Abfall, bzw. der Anstieg der Leistung innerhalb des 24-Stunden-Verlaufs ist somit darstellbar.

Folgende Tests und Testgeräte sind verwendet worden:

Test 1: Track-Tracer-Test

Test 2: Labyrinth-Test nach CHAPUIS

Test 3: Zahlentest nach HORATZ

Test 4: Konzentrations-Leistungs-Test (KL-Test) nach DÜKER

Der Durchgang der einzelnen Tests erfolgte in obengenannter Reihenfolge.

Zu Test 1: Track-Tracer-Test.

Beim Track-Tracer-Test muß die Versuchsperson eine vor-gezeichnete Schlangenlinie auf einer Tafel mit einem Stift nachziehen. Die Schlangenlinie ist beiderseits mit Kontaktpunkten bestanden, die ein sofortiges Abweichen von der Linie registrieren. Eine automatische, elektrische Kontrollanlage zählt dieses als Fehler. Der Test ist in möglichst kurzer Zeit zu bewältigen. Die Auswertung erfolgt nach CHAPUIS.

Dieser Test gestattet eine Beurteilung der sensomotorischen und motorischen Koordination und der Konzentrationsfähigkeit.

Zu Test 2: Labyrinth-Test.

Der Labyrinth-Test umfaßt 3 Labyrinth in quadratischer Form, die sich in Umfang und Schwierigkeitsgrad steigern. Die Versuchsperson muß versuchen, mit einem Bleistift einen möglichst kurzen Weg vom Zentrum aus nach außen zu suchen.

Bewertet werden die benötigte Zeit und die Fehlerpunkte, die sich aus eingeschlagenen Irrwegen ergeben.

Die Auswertung erfolgt nach CHAPUIS. Das Ergebnis läßt Rückschlüsse zu auf rasches Auffassungsvermögen.

Da das Arbeitstempo in der postnarkotischen Phase beson-

ders von der Ermüdbarkeit und von der Enthemmung bestimmt wird, kontrolliert dieser Test in seiner Zeit- und Fehlerleistung den Track-Tracer-Test und gibt damit auch Aufschluß über Konzentrationsfähigkeit und feinmotorische Koordination.

Zu Test 3: Zahlentest.

Beim Zahlentest schreibt die Versuchsperson die natürliche Zahlenreihe von 1000 rückwärts in Fünferkolonnen so auf, daß unter der Zahl 1000 die Zahl 995, dann die Zahl 990 usw. steht. Möglichst viele Zahlen sollen in der Zeit von 1 Min. geschrieben werden. Die Auswertung erfolgt nach POST.

Die Ausführung dieser Arbeit weist hin auf allgemeine Änderungen in der Persönlichkeitsstruktur (Schriftbild!) und Konzentrationsvermögen.

Zu Test 4: Konzentrations-Leistungs-Test.

Im KL-Test muß die Versuchsperson je 2 zusammengehörende einfache Additions- bzw. Subtraktionsaufgaben im Kopf lösen. Die Rechenaufgaben bestehen aus 3 Summanden, jeder absolut kleiner als 10 mit unterschiedlichem Vorzeichen. Jeweils ist die Summe zu bilden, die beiden Zwischenergebnisse müssen im Kopf behalten werden, um dann (im Kopf) das kleinere vom größeren Ergebnis abzuziehen. Die Endergebnisse werden in kleine Kästchen eingetragen.

Im KL-Test müssen insgesamt 150 Aufgaben richtig in möglichst kurzer Zeit gelöst werden.

Für den KL-Test besteht keine erprobte Umrechnungsformel, die es ermöglicht, die Fehler- und Zeitwerte in eine entsprechende Punktekorrrelation zu bringen. Die Auswertung erfolgt nun dadurch, daß die jeweiligen Ergebnisse eines Testdurchgangs in Relation zum Leerwert gesetzt werden. Der Leerwert stellt somit als "100%ige Leistung" den Bezugswert dar.

Der KL-Test prüft in besonders hohem Maße die Konzentrationsfähigkeit der Versuchsperson, das abstrakte Vorstellungsvermögen und logisches Denken.

Alle 4 Tests prüfen auch immer das Arbeitstempo der Versuchsperson, da ein Test entweder in einer bestimmten Zeiteinheit fertiggestellt werden muß oder die für die Ausführung des Tests benötigte Zeit gestoppt wird.

Bei einigen Tests besteht eine Überschneidung ihrer Aussagefähigkeit. Dadurch ist eine gegenseitige Kontrolle der Testergebnisse gegeben!

IV. Versuchsbedingungen.

Auf möglichst gleichbleibende Bedingungen während eines jeden Untersuchungsganges wurde streng geachtet, um einen exakten Ablauf des Versuches zu garantieren und um exakte

Ergebnisse zu gewinnen.

- a) Es wurde in einem abgeschlossenen Raum gearbeitet. Der Raum war stets der gleiche.
- b) Der Untersuchungsgang begann gegen 8 Uhr morgens, also stets zur gleichen Tageszeit.
- c) Die Versuchsdauer betrug immer 24 Stunden.
- d) Die Versuchsperson mußte nüchtern sein.
- e) Die Versuchsperson mußte für den Versuch flach gelagert sein.
- f) Am linken Oberarm lag die Manschette eines Blutdruckapparates nach Riva-Rocci.
- g) Regelmäßig am rechten Unterarm lag eine Flügelkanüle Nr. 130, die über die Dauer von mindestens 30 Min. offengehalten werden mußte. Hier erfolgte die Blutentnahme zur Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität und der Dibucainzahl.
- h) In die linke Kubitalvene erfolgte regelmäßig die Injektion von Propanidid nach der Prämedikation von 0,5 mg Atropin.
- i) Die 11 Ableitungselektroden des EEG-Gerätes mußten exakt angelegt sein.
- k) Das EEG-Gerät, sowie alle Testgeräte blieben bei allen Versuchen die gleichen.
- l) Vor Narkosebeginn, bzw. vor der Atropingabe wurden die sog. "Leerteste", d.h. die präanarkotischen Ausgangswerte einer jeden Versuchsperson aufgezeichnet:

Blutdruck- und Puls-Leerwert, Serumcholinesterase-Leerwert, EEG-Leerwert, Leerwerte aller psychodiagnostischen Tests.

m) Der Alkohol, der nach 12 Stunden verabreicht wurde, war 1/2 Liter helles, einfaches Bier stets derselben Brauerei, mit dem Gehalt an Aethylalkohol von 27-19 g und mit 11,5 - 12,0% Stammwürze.

n) Bei den 12 Kombinationsnarkosen wurde das Halothan in 1%iger Konzentration immer mit Einsetzen der charakteristischen Hyperventilationsphase verabreicht. Das Halothan wurde 10 Min. lang gegeben.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND IHRE ERGEBNISSE

I. Applikationsmodus.

1. Injektionsmenge.

Um sich an die ausreichende Narkosemenge heranzutasten, wurde zunächst für den ersten Versuch die Ausgangsdosis von 250 mg (= 3,3 mg/kg KG) gewählt, die in 30 sec gespritzt wurde. Allein diese Menge führte nur zu leichter Benommenheit, zu Parästhesien in beiden oberen und unteren Extremitäten. Eine einmalige Nachinjektion nach 4 1/2 Min. in Höhe der Anfangsdosis führte dann eine 2 Min. 5 sec dauernde Narkose herbei.

In einem zweiten Versuch wurde zunächst die Injektionsgeschwindigkeit der beiden Teilmengen von je 250 mg von 30 sec auf 10 sec herabgesetzt. Ferner wurde die Nachinjektion der zweiten Teilmenge schon nach 2 sec vorgenommen. Es konnte somit eine sofortige 2 Min. 2 sec lange Narkosedauer erzielt werden.

In den beiden anschließenden Versuchen wurde statt der 2 Teilmengen sofort die Gesamtdosis des Narkotikums injiziert. Ferner erschien die Erhöhung der Initialdosis von 250 mg auf 350 mg angebracht.

Letztlich konnte aber eine tiefe Narkose mit Erreichen

des Narkosestadiums III erst mit Erhöhen der Initialdosis auf 500 mg erreicht werden. Eine Verlängerung der Narkosedauer konnte dabei nicht beobachtet werden. Übrigens schien diese Dosis von 500 mg praktisch unabhängig vom Körpergewicht der einzelnen Versuchspersonen (VPn) zu sein, denn die Narkosedauer war stets etwa gleich lang.

Bei einem Körpergewicht der VPn, das zwischen 60 kg und 85 kg lag, ergab sich daraus eine erforderliche Dosis von 6-10 mg/kg KG.

2. Injektionsort.

Die Injektion von Propanidid erfolgte regelmäßig in die linke Kubitalvene. Wohl ist hier am ehesten die Gefahr einer intraarteriellen Injektion gegeben, aber auch am Unterarm kommen ja nicht selten Gefäßvarietäten vor. Wohl lediglich am Handrücken dürfte die Gefahr einer intraarteriellen Injektion fast ausgeschaltet sein! Der Beachtung bedarf, daß die Venenwand überhaupt nicht auf Propanidid reagierte. Niemals trat bei der raschen Schuß-Injektion eine Gefäßwandreaktion auf. Auch bei einer versehentlich paravenösen Injektion wurde keine Reaktion, etwa in Form einer lokalisierten Druckempfindlichkeit, beobachtet. Allerdings wurde stets darauf geachtet, daß die Intima durchstoßen war, und somit das Narkotikum nicht in die Venenwand geraten konnte.

Die Gefahr der intramuralen Injektion konnte von vorne-

herein auch dadurch ausgeschlossen werden, daß statt einer langgeschliffenen Kanüle eine kurzgeschliffene Nadel verwendet wurde. Bei einer langgeschliffenen Kanüle kommt es leicht vor, daß ein Teil der geschliffenen Spitze in der Venenwand liegt (auch dann bekommt man beim Anziehen Blut!).

3. Injektionsgeschwindigkeit.

Wie bereits aus dem oben Berichteten zu ersehen ist, konnte eine langsame, 30 sec dauernde Injektion des Narkotikums keine Narkose erzielen. Erst nachdem das Präparat im Schuß, d.h. so rasch, wie sich die Flüssigkeit durch eine Kanüle der Größe 1,3 spritzen läßt, injiziert wurde, konnte das Stadium der Toleranz erreicht werden. Für die Schuß-Injektion der 20,0 ml der 2,5%igen Lösung wurden durchschnittlich zwischen 12 und 15 sec benötigt.

4. Nahrungsaufnahme.

Bei allen Versuchen war eine Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden gefordert worden. Allerdings traten auch keine Komplikationen auf, als 2 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme eine Propanididnarkose vorgenommen wurde.

Nur in der Kombination mit Halothan trat bei der Anwendung von Propanidid in 4 Fällen Erbrechen auf, d.h. Hochwürgen von Speichel und Magensaft.

Bei 5 VPn kam es nur zu einem starken Würge- und Brech-

reiz ohne Erbrechen.

Aber diese 9 Fälle müssen als unabhängig von der Nahrungsaufnahme angesehen werden, wie später unter C./ VII noch ausgeführt wird.

II. Herz und Kreislauf.

1. Puls.

Bei Applikation von Propanidid erfuhr die Pulsfrequenz in der 30. bis 60. sec nach Injektionsbeginn einen schlagartigen Anstieg um 50-100% des Ausgangswertes. Das Maximum des Anstieges war mit 1 Min. nach Injektionsbeginn erreicht. In der 3. Min. nach Injektionsbeginn erreichte die Pulsfrequenz nahezu wieder die Höhe des Ausgangswertes.

Bei der Kombinationsnarkose von Propanidid mit Halothan und bei der Kombination von Propanidid mit Prostigmin erfuhr die Pulsfrequenz gleiche Veränderungen.

(Vergl. hierzu: Tabelle 2, 3, 4).

Der tachycarde Puls wies manchmal Arrhythmien auf; seine Qualität war oft fadenförmig.

2. Blutdruck.

a) Nach Applikation von Propanidid kam es bei 10 VPn zu einer initialen, kurzzeitigen Senkung des systolischen

VP	prae	1'	2'	3'	4'	5'	7'	10'	15'	20'
24	78	125	90			66		60		
11	68	100	94	84		80	80	76	68	
13	72	140	96	80		80	80	84	88	80
2	64	122	108	80		72		80	72	68
16	84	114	94			80		72		
19	76	140	104	80		72	64	72	76	68
28	78	98	76	72		64	68	68	64	64
8	68	136	112	92	76	80	52	68	66	64
9	72	140	120	92		88		76	76	64
21	76	125	94	66	86	84	84	80	88	86
12	72	112	92	92	80	80	80	80	76	76
17	70	140	104	80	80	72		80	76	
7	56	112	100	72		64		60	64	62
15	64	120	90	78		76	72	68	72	68
3	64	120	100	80	76	80	92	104	68	76
22	66	132	100	76	68	76	56	60	64	60
18	76	102	84			72		72		
10	80	110	100			78		80		
23	62	120	106	78		70	72	78	70	66

Tabelle 2: Pulsfrequenz-Kontrolle nach i.v. Injektion von
500,0 mg Propanidid (der 2,5%igen Lösung).

VP	prae	1'	2'	3'	4'	5'	7'	10'	15'	20'
10	72	112	88	96				62	64	68
3	60	120	108	80		76	76	72	88	80
7	50	124	80	76	68	64	68	68	56	70
24	64	132	92	80	88	80	80	78	80	96
21	68	110	84	76	80	76	76	80	76	84
22	68	112	92	72	64	60	60	56	66	72
16	60		120	84	80	76	80	72	68	64
23	58	120	76	64	60	68	64	72	72	64
17	64	112	84	72	72			64	56	52
9	56	120	96	92		78	64	64	66	58
12	68	112	100	84	76	70	68	68	68	66
15	64	128	80	68	72	76	72	68	80	60

Tabelle 3: Pulsfrequenz-Kontrolle nach i.v. Injektion von Propanidid (500 mg der 2,5%igen Lösung) + Halothan.

VP	prae	1'	2'	3'	4'	5'	7'	10'	15'	20'
10	76	116	116	108	88	80	64	68	68	64
11	72	108	84	64		64	64	64	54	56
24	88	112	88	76	72	68	68	60	60	62
13	60	100	80	80		88	Kollaps, kein Puls meßbar			96
2	60	104	80	64		60	56	60	58	56

Tabelle 4: Pulsfrequenz-Kontrolle nach i.v. Injektion von Neostigmin und Propanidid (500 mg der 2,5%igen Lösung).

und diastolischen Blutdrucks um rund 10% des Ausgangswertes. Im weiteren Verlauf kam es zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Wertes, wobei der diastolische Blutdruck wesentlich höher gehoben wurde, so daß Amplitudenverkleinerung resultierte.

Bei 5 VPn erfolgte nach Propanidid-Injektion ein initialer, systolischer und diastolischer Blutdruckanstieg mit sofortiger Amplitudenverkleinerung, indem der diastolische Blutdruck stärker anstieg.

In 4 Fällen konnte ein initialer, systolischer Blutdruckabfall zugleich mit einem initialen diastolischen Blutdruckanstieg beobachtet werden, - und somit resultierte wiederum Amplitudenverkleinerung.

9-12 Min. nach Injektionsbeginn war die Ausgangslage wieder erreicht.

b) Bei der Kombinationsnarkose von Propanidid mit Halothan kam es nach Anfluten des Gases durchschnittlich zwischen 30 und 60 sec nach Injektionsbeginn zu einem starken systolischen Blutdruckabfall mit gleichzeitiger nur leichter diastolischer Blutdrucksenkung. Es wurde eine Amplitudenverkleinerung bis zu 50% des Ausgangswertes beobachtet.

c) Bei den 5 Propanididnarkosen mit der Prämedikation von Neostigmin war jedesmal eine initiale Blutdruckamplitudenverkleinerung durch gleichzeitigen Sturz des systoli-

schen und Anstieg des diastolischen Wertes zu beobachten.

Bei den Versuchen unter b) und c) erfolgte jedoch rasche Normalisierung mit Erreichen des präanästhetischen Ausgangswertes 20-30 Min. nach Injektionsbeginn.

Zusammenfassend aus den vorliegenden Blutdruckmessungen ergibt sich, daß letztlich jede Narkose mit Propanidid eine Amplitudenverkleinerung mit sich bringt.

Die Ungenauigkeitsfehler bei der auskultatorischen Blutdruckmessung betragen 10-30% (SCHWARZ).

III. Atmung.

Charakteristisch für die Propanididnarkose ist die sofort nach der Injektion einsetzende initiale Hyperventilationsphase, die von einer Phase der Hypnoe oder Apnoe gefolgt ist.

8 VPn reagierten mit einer bis zu 30 sec dauernden Apnoe nach Hyperventilation.

Bei 4 VPn war eine über 30 sec dauernde Apnoe im Anschluß an eine Hyperventilation zu beobachten. Die Atemdepression machte dann einer ruhigen und normalen Ventilation Platz.

Bei 5 VPn war keine Änderung der Atmung zu beobachten.

In den ersten 4 Versuchen, in denen das Mittel niedriger

(unter 500 mg) dosiert worden war, und die Injektionszeit 30 sec währte, wurden weder Hyperventilation noch Atemdepression registriert.

Auch in den Kombinationsnarkose-Versuchen von Propanidid mit Halothan wurden bei 5 VPn eine bis zu 30 sec dauernde Atemdepression im Anschluß an Hyperventilation gefunden.

Bei weiteren 5 VPn währte die nachfolgende Apnoe über 30 sec.

2 VPn zeigten keinen auffälligen Befund.

Bei Prämedikation von Neostigmin konnte in 3 Fällen eine über 30 sec dauernde Apnoe nach Hyperventilation registriert werden; in 2 Fällen wurde eine initiale Apnoe bis zu 30 sec Dauer registriert.

Atmung:	Anzahl der VPn		
	Prop.	Prop. +Hal.	Prop. +Neost.
keine Änderung	5	-	-
ausschließlich Hyperventilation bis zu 30 sec Dauer	1	1	-
ausschließlich Hyperventilation über 30 sec Dauer	-	-	-
Apnoe nach Hyperventilation bis zu 30 sec Dauer	8	5	-
Apnoe nach Hyperventilation über 30 sec Dauer	4	5	3
initiale Apnoe bis zu 30 sec Dauer	1	-	2
initiale Apnoe über 30 sec Dauer	-	1	-

Tabelle 5: Kontrolle der Atmung nach i.v. Injektion von
Propanidid (500 mg der 2,5%igen Lösung);
Propanidid (500 mg der 2,5%igen Lösung) + Halothan;
Neostigmin + Propanidid (500 mg der 2,5%igen Lösung).

IV. Serumcholinesterase.

Um die Beeinflussung von Propanidid auf die Serumcholinesterase (SChE) zu erfassen, wurde eine Kontrolle dieser Enzymaktivität notwendig. Das zur Untersuchung notwendige Serum wurde durch Zentrifugieren von Blut (3-5 ml) gewonnen, und die SChE-Aktivität nach der im voranstehenden Kapitel beschriebenen Methode bestimmt.

Aus der zeitlichen Anordnung der Blutentnahmen (=Abszisse) und aus der Höhe der SChE-Befunde (=Ordinate) ergab sich jeweils für 1 VP die Tagesprofilkurve der SChE-Aktivität.

a) Die Tagesprofilkurven der SChE-Aktivität lassen bei 14 unbehandelten, gesunden VPn - unter Berücksichtigung des Meßfehlerbereiches von $\pm 8 \text{ Mol/ml/h/37}^0$ - fast eine Geradlinigkeit erkennen. Die leichten Schwankungen liegen im Bereich der Norm. (Vergl. Abb. 2).

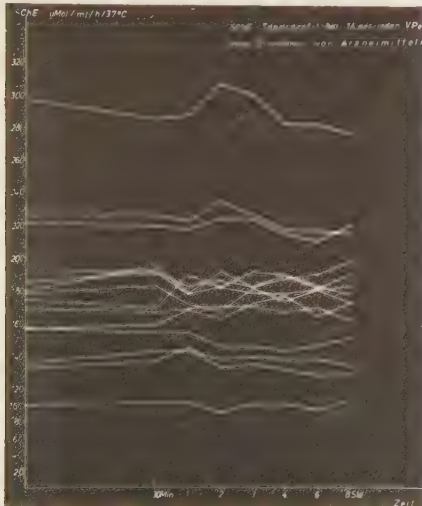


Abbildung 2:

SChE-Tagesprofil bei
14 gesunden Versuchspersonen ohne Einnahme von Arzneimitteln.

b) Die Verlaufskurven der SChE-Aktivität nach Injektion von Propanidid zeigen keine wesentlichen und auffallenden Schwankungen.

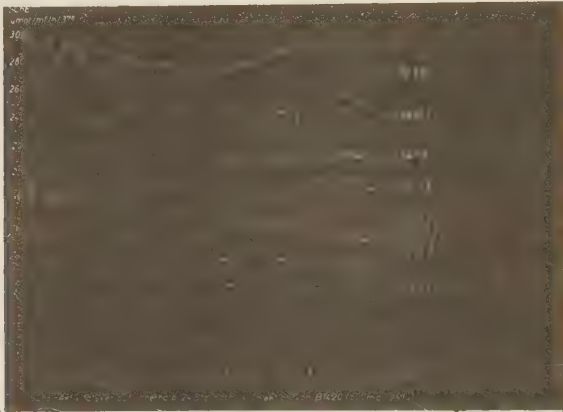


Abbildung 3: SChE-Aktivitätsverlauf innerhalb 24 Std.
nach i.v. Injektion von Propanidid (500 mg,
2,5%).

Eventuell ist eine leichte initiale, negative Schwankung der SChE 30 sec bis 60 sec nach Injektionsbeginn bei 11 VPn unter dem Narkoseverlauf zu deuten.

Bei 4 VPn erscheint eine leichte negative Schwankung unter Narkose zwischen der 30. und 180. sec nach Injektionsbeginn.

Bei weiteren 4 VPn ist ein gleichbleibender Verlauf der SChE-Aktivität unter der Narkose zu verzeichnen.

Ein Unterschied ist letztlich zwischen den SChE-Tagesprofilkurven nach Propanididapplikation gegenüber den SChE-Tagesprofilkurven ohne vorherige Medikation nicht zu erkennen.

c) In den Kombinationsnarkosen Propanidid mit Halothan zeigen die SChE-Tagesprofile in ihrem Gesamtverlauf keine wesentlichen Unterschiede zu den SChE-Tagesprofilkurven ohne vorherige Medikation und zu den Tagesprofilkurven mit Propanidid.

Einzig im Zeitpunkt des Anflutens des Inhalationsnarkotikums ist eine leichte positive Schwankung im Kurvenverlauf zu registrieren.

d) Durch partielle Hemmung der SChE im Serum durch Gaben von Neostigmin (es wurden 3 mal 1,0 mg und 2 mal 0,5 mg gegeben) sollte ermittelt werden, ob die Höhe der SChE-Aktivität vor der Narkose zur Dauer der Propanididnarkose in Zusammenhang gebracht werden kann. Die folgenden Anästhesiejourmale sollen dieses nun demonstrieren:

aa) Nach Applikation von 500 mg Propanidid zeigte die SChE-Tagesprofilkurve der VP 24 einen normalen Verlauf, - also nur geringe Schwankungen.

Die gleiche VP unterzog sich einer weiteren Propanididnarkose mit präanarkotischer Medikation von 0,5 mg Neostigmin. Der Ausgangswert der SChE-Aktivität betrug 180, nach Neostigmin fiel diese steil auf einen Wert von 100, also auf

fast die Hälfte des Ausgangswerts ab. Nach Hemmung der Esteraseaktivität wurde Propanidid injiziert. (Vgl. Abb. 4 u. 5).

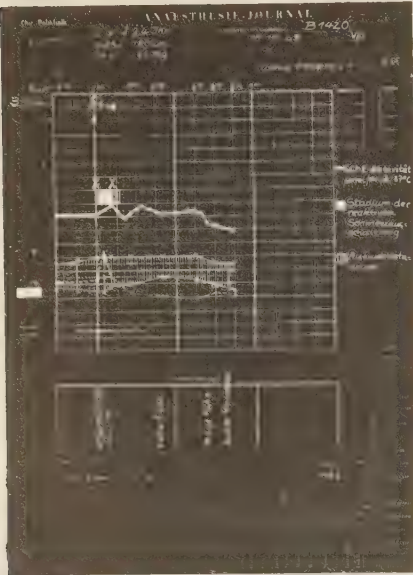


Abbildung 4:

Anästhesiejournal der VP 24 nach i.v. Injektion von Propanidid (500 mg, 2,5%).



Abbildung 5:

Anästhesiejournal der VP 24 nach i.v. Injektion von 0,5 mg Neostigmin + Propanidid (500 mg, 2,5%).

bb) Die SchE-Tagesprofilkurve der VP 13 zeigte ebenfalls einen unauffälligen Verlauf nach Injektion von 500 mg Propanidid.

Nach Hemmung der SchE durch 1,0 mg Neostigmin kam es zu einem Esterasesturz von dem Ausgangswert 180 auf 49. Infolge des starken Absturzes der Esterase-Aktivität auf über ein Drittel des Ausgangswertes geriet die VP nach der Injektion von 500 mg Propanidid in einen Kreislaufkollaps mit starkem Brechreiz und mehrmaligem Erbrechen. (Vergl. ABB. 6).

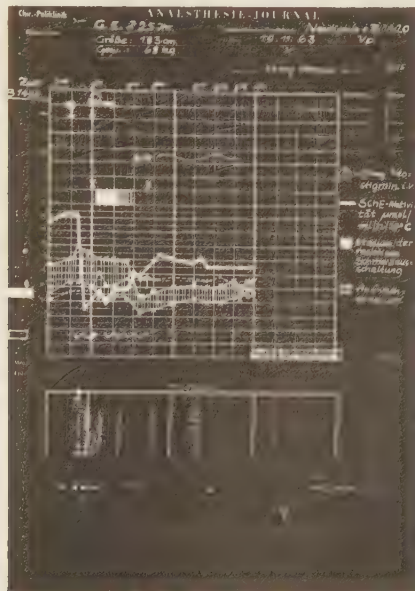


Abbildung 6: Anästhesiejournal der VP 13 nach i.v. Injektion von 1,0 mg Neostigmin + Propanidid (500 mg, 2,5%).

cc) Die Abbildung 7 zeigt eine Zusammenstellung der SchE-Tagesprofilkurven von 5 VPn nach der Applikation von je 500 mg Propanidid mit vorheriger Gabe von Neostigmin.

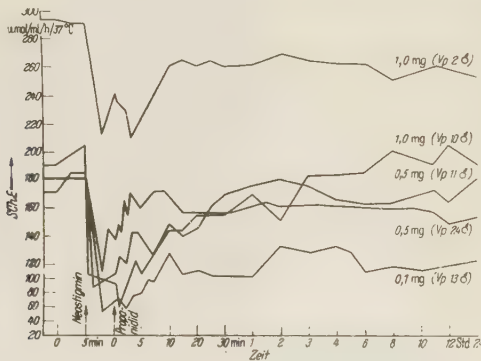


Abbildung 7: Tagesverlauf der SchE nach i.v. Injektion von Neostigmin + Propanidid von 5 VPn.

Vergleicht man alle Tagesprofilkurven mit den Protokollaufzeichnungen, so ergibt sich, daß keinerlei Einfluß auf die SchE-Aktivität durch Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und durch körperliche Anstrengungen besteht.

V. EEG.

1. Darstellung von Schlafiefenkurven in Einzel- und in Mittelwertung.

Mit Hilfe des Elektroencephalogramms wurde eine objektive Registrierung des Narkoseverlaufs möglich. Die Befundung

der EEG-Kurvenschreibung wurde in EEG-Protokollen niedergelegt und in den Schlaftiefenkurven nach LOOMIS graphisch zur Darstellung gebracht.

Das EEG objektiviert ferner die Ergebnisse der psychodiagnostischen Tests, ferner die subjektiven Beobachtungen der durch die Narkose veränderten Reaktionen der VPn.

Durch die Zuordnung der im EEG aufgezeichneten Wellen zu bestimmten Narkosestadien war es möglich, die Schlaftiefenkurve einer jeden VP zu zeichnen. Außerdem wurde dadurch die Möglichkeit gegeben, eine Mittelwertskurve sämtlicher VPn einer jeweiligen Versuchsreihe zu zeichnen. Anhand der nun dargestellten Schlaftiefenkurven können der genaue zeitliche Verlauf der Narkosestadien und die postnarkotische Phase über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden aufgezeigt werden.

a) Die in Abbildung 8 dargestellte Kurve zeigt die der 1. Versuchsreihe entstammende Schlaftiefenkurve der VP 10. Injiziert wurden 500,0 mg Propanidid der 2,5% Lösung.

Das Ausgangsverhalten der Kurve entsprach einem normalen EEG vom Alpha-Typ. Zeitweilig fanden sich etwas flache, aber nur wenig schwankende 10-11/sec Alpha-Wellenspindeln von 10-30 Mikrovolt.

13 sec nach Injektionsende (die Injektionsdauer betrug 22 sec, d.h. also 35 sec nach Injektionsbeginn) erfolgt rasch zunehmende Grundtätigkeit mit rascheren Wellen, die

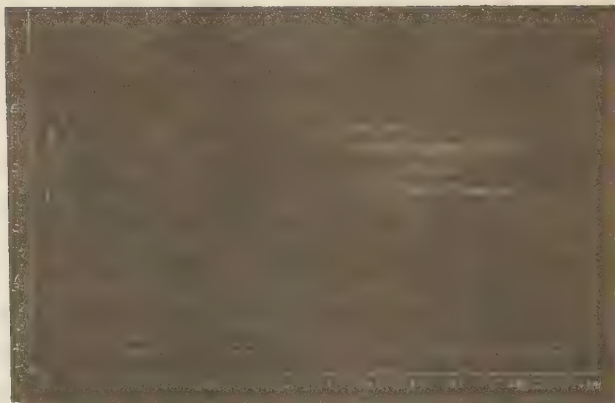


Abbildung 8: Schlaftiefenkurve (EEG nach LOOMIS) der
VP 10 nach i.v. Injektion von Propanidid
(500,0 mg, 2,5%).

binnen 3-4 sec in eine langsamere 6-5/sec Tätigkeit von
50-150 Mikrovolt übergehen.

Nach 40 sec erfolgt der Übergang in hohe Theta-Delta-Wellentätigkeit.

Nach 1 Min. ist das Narkose-Analgesiestadium erreicht mit
höheren, wiederholten 5-4/sec Vertexwellen, die nach 1 Min.
30 sec in einzelne, langsame 3-2/sec Wellen übergehen.

Nach 2 Min. ist das Abfluten der Narkose zu erkennen.

Nach 3 Min. ist bereits wieder aufkommende, rasche Tätigkeit vom Beta-Typ zu beobachten, die im Laufe der
nächsten 2 Minuten ausklingt.

Das Ausgangsverhalten ist nach 8 Min. erreicht.

Einige Stunden nach der Injektion erscheinen etwas stärkere Schwankungen der Grundtätigkeit als bei anderen Fäl-

len, die jedoch mit physiologischen Spontanschwankungen in Einklang zu bringen sind.

Ebenso kommt es am Abend nach 12 Stunden im Anschluß an die Alkohol-Belastungsprobe (1/2 Liter Bier) jeweils 5 Min. und 30 Min. nach Bier zu geringen physiologischen Schwankungen.

Die Ausgangstätigkeit am nächsten Morgen entspricht der vom Vortag.

b) Vergleichend zu der in Abbildung 8 dargestellten Schlaftiefenkurve einer einzelnen VP (VP 10) steht nun in Abbildung 9 die Mittelwerts-Schlaf-tiefenkurve der ersten Versuchsreihe.

Abbildung 9 (obere Kurve):

Mittelwerts-Schlaf-tiefenkurve (EEG nach LOOMIS) nach i.v. Injektion von Propanidid (500,0 mg, 2,5% Lsg.).

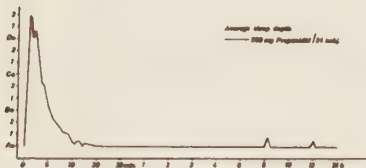
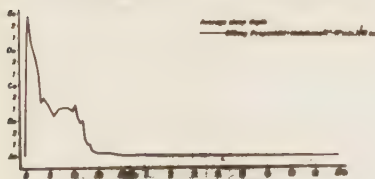


Abbildung 11 (untere Kurve):

Mittelwerts-Schlaf-tiefenkurve (EEG nach LOOMIS) nach i.v. Injektion von Propanidid (500,0 mg, 2,5% Lsg.) + Halothan.



Das Ausgangsverhalten von 9 VPn war eine gut ausgeprägte,

relativ regelmäßige, stabile Grundtätigkeit von 9-10/sec und 10-40 Mikrovolt.

Weitere 10 VPn zeigten eine etwas unregelmäßige, flache, labile Grundtätigkeit von 9-10/sec und 10-20 Mikrovolt mit spärlichen Alpha-Wellen.

Ein rasches Anfluten der Narkose ist zu erkennen, d.h. die Kurve zeigt bei Narkosebeginn in der 10.-20. sec den relativ raschen Beginn einer langsamen Tätigkeit. Die Stadien der langsamen Tätigkeit reichen aus, um einen nahezu flüchtig narkotischen Tiefschlaf in der 60. sec zu erzeugen. Auffallend ist, daß die Kurve trotz des gesicherten Effektes wenig Beta-Tätigkeit bietet.

Es kommt dann zu raschem Abfluten der Narkose mit Abklingen der langsamen Tätigkeit in der 2.-3. Min.

Die prä-narkotische Ausgangstätigkeit ist nach der 14. Min. wieder erreicht.

Nach dem raschen Narkoseabfluten finden sich keine Ermüdungs- oder Nachschlafstadien mehr.

Am Abend nach der Alkohol-Belastungsprobe ist das Ausgangsverhalten unverändert.

Am nächsten Morgen gleicht das Ausgangsverhalten dem des Vortages

Bei einer VP (VP 24) dieser 1. Versuchsreihe bestand allerdings zwischen der 1. und 2. Stunde nach der Propandidininjektion ein längerdauerndes Schlafstadium, das im EEG eindeutig als Schlafmuster erkennbar war.

Das entsprach jedoch einem vereinzelt Befund, da sich Schlafstadien ähnlicher Ausprägung bei keiner anderen VP mehr gefunden hatten.

Gleich welcher Prägung das Ausgangsverhalten war, der Narkoseablauf mit seinem raschen Anfluten und Abfluten der Narkosestadien wurde bei allen VPn registriert - so auch bei der dargestellten Mittelwertskurve der Schlafstadien.

c) Die in Abbildung 10 gezeigte Kurve ist ein Beispiel für die 2. Versuchsreihe. Die VP 9 erhielt 500,0 mg Propanidid der 2,5% Lösung und wurde in der Zeit von der 30. sec nach Injektionsbeginn bis zur 10. Minute 30 sec nach Injektionsbeginn mit Halothan (1%) beatmet.

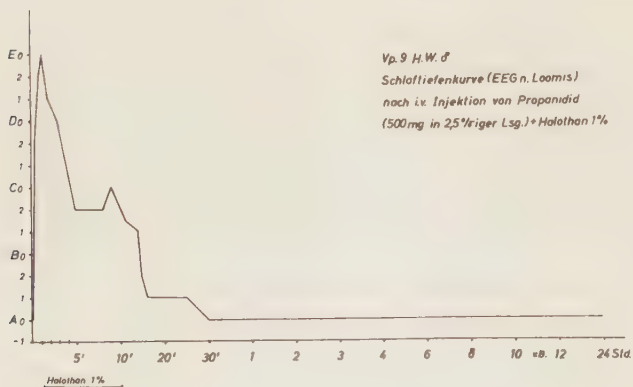


Abbildung 10: Schlaftiefenkurve (EEG nach LOOMIS) der VP 9 nach i.v. Injektion von Propanidid (500,0 mg in 2,5% Lösung) + Halothan.

Das Ausgangsverhalten der Kurve entsprach einem normalen EEG vom Alpha-Typ. Es fanden sich etwas flache, regelmässige 9/sec Alpha-Komponenten von 20-30 Mikrovolt mit geringen Schwankungen.

Bereits nach 27 sec beginnt das rasche Anfluten der Narkose mit Frequenzverlangsamung von 8-5/sec.

Nach 1 Min. 30 sec setzt narkotischer Tiefschlaf mit trägen Delta-Wellen ein.

Das normalerweise rasche Abfluten der Propanididnarkose wird verzögert durch die Halothaninhalation. Dadurch kommt es zum Übergang in eine etwas vermehrte, kleine, rasche Tätigkeit, auf die sodann offenbar leichte Ermüdungs- oder Narkosestadien mit flachen Theta-Wellen, jedoch ohne Beta-Wellen folgen.

Die Halothanbeatmung endet nach 10 Min., d.h. in diesem Fall 11 Min. 30 sec nach Injektionsbeginn.

4 Min. nach Halothanende, d.h. 15 Min. 30 sec nach Injektionsbeginn erfolgt Erwachen aus der Narkose.

Es kommt 25 Minuten nach Injektionsbeginn zu langsamer Rückkehr zum Ausgangsverhalten mit etwas flacherer Alpha-Tätigkeit als zu Beginn.

Die prä-narkotische Ausgangslage ist erst 30 Min. nach Injektionsbeginn wieder erreicht.

Im weiteren Tagesverlauf finden sich keine Nachschlafstadien.

Auch nach Bier, d.h. nach der Alkohol-Belastungsprobe, und nach 24 Stunden entspricht die Tätigkeit dem Aus-

gangsverhalten.

d) In Abbildung 11 (s. S. 40) wird die Mittelwertskurve der Schlaftiefen der 2. Versuchsreihe der in Abbildung 10 dargestellten Schlaftiefenkurve der VP 9 gegenübergestellt.

Bei 11 VPn entsprach das Ausgangsverhalten einem normalen EEG vom Alpha-Typ. Die Alpha-Wellen waren regelmäßig von 10-11/sec und 30-20 Mikrovolt; bei 4 VPn zeigten sich ausserdem noch geringe Unregelmäßigkeiten.

Bei einer von den insgesamt 12 VPn fand sich vor Narkosebeginn eine relativ flache, unregelmäßige Grundtätigkeit mit spärlichen 10/sec Alpha-Komponenten um 10 Mikrovolt und diffusen, flachen 5-7/sec um 20 Mikrovolt.

Ferner zeigten sich gelegentlich kleine Wellen von 14-15/sec zentral bis parietal.

Das Anfluten der Narkose erfolgt ebenso rasch wie bei den Befunden unter a) und b) - also nach 25 sec - mit Übergang in eine hohe, langsame Tätigkeit.

Dann erfolgt relativ rasches Abklingen der langsamen Tätigkeit binnen der nächsten 2-3 Minuten, jedoch mit plötzlichem Einsetzen auflebender, rascher, oft diffuser Beta-Tätigkeit. Diese rasche Tätigkeit ist als Halothan-Effekt zu werten, denn 2-3 Min. nach Absetzen der Halothan-Beatmung lebt die Grundtätigkeit wieder auf. Hierbei wird aber eine Phase mit etwas höheren und regelmäßigeren Wellen durchlaufen. Ferner zeigt eine kleine, rasche Tätigkeit ein flüchtiges Ermüdungsstadium an, das einem physiologi-

schen Ermüdungsstadium sehr ähnlich ist. Es folgt schnelle Erholung, denn 35 Min. nach Injektionsbeginn ist die prä-narkotische Grundtätigkeit wieder zu verzeichnen.

Im Verlauf der weiteren Kontrolle ist das stabile Ausgangsverhalten kennzeichnend, das sich auch nach der Alkohol-Belastungsprobe mit 1/2 Liter Bier nicht ändert.

Es kommt bei keiner VP im Tagesverlauf zu Ermüdungs- oder Nachschlafstadien.

Bei der VP 12 erschien 4 Stunden nach Injektionsbeginn eine flüchtige Ermüdung, die aber von Spontanschwankungen der Aufmerksamkeit nicht unterscheidbar war.

e) Ein Beispiel für die 3. Versuchsreihe ist die in Abbildung 12 dargestellte Schlaf-tiefenkurve der VP 24.

Der VP 24 wurden 500,0 mg Propanidid der 2,5% Lösung 5 Min. nach der Präemedikation von 0,5 mg Neostigmin injiziert.

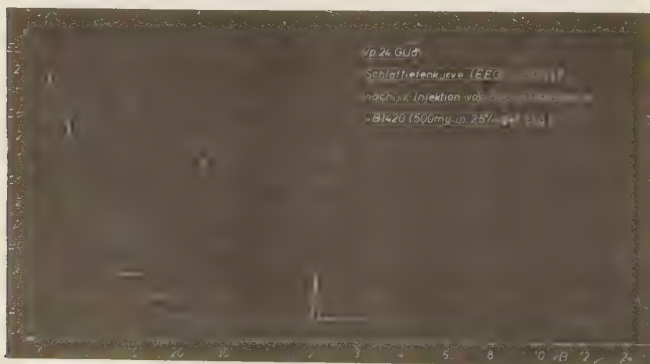


Abbildung 12: Schlaf-tiefenkurve (EEG nach LOOMIS) der VP 24 nach i.v. Injektion von 0,5 mg Neostigmin + Propanidid (500,0 mg in 2,5% Lösung).

Im Ausgangsverhalten der Kurve fand sich eine gut ausgeprägte Alpha-Tätigkeit von 9-10/sec mit geringen Unregelmäßigkeiten und von 20, vorübergehend auch 30 Mikrovolt.

30 sec nach Injektionsbeginn, d.h. 18 sec nach Injektionsende erfolgt sehr rascher Übergang in diffuse 7-5-3/sec Wellen; somit ist das Narkose-Analgesiestadium erreicht. Von der 60. bis 120. sec zeigt sich nur geringfügige Änderung, bzw. bereits wieder Abklingen der Narkosestadien. 3 Min. nach Injektionsbeginn erscheinen flachere Delta-Wellen und geringfügige 10-11/sec Wellen. Sodann klingt die Narkose ohne erkennbare Beta-Tätigkeit ab, jedoch ist die Grundtätigkeit mit 10-13/sec beschleunigt.

Das Ausgangsverhalten ist schon 17 Min. nach Injektionsbeginn wieder erreicht.

Es sind keine Ermüdung und keine Nachschlafstadien und auch keine signifikante Änderung nach Bier erkennbar.

24 Stunden nach der Narkose ist das Ausgangsverhalten mit dem des Vortages identisch.

f) Die Abbildung 13 zeigt die Mittelwerts-Schlaf-tiefenkurve von 5 VPn der 3. Versuchsreihe und ist vergleichend der Abbildung 12 gegenübergestellt.

Das Ausgangsverhalten von 4 VPn war eine gut ausgeprägte, regelmäßige Alpha-Tätigkeit von 10-12/sec und 20-40 Mikrovolt.

1 VP zeigte präanarkotisch eine unregelmäßige Grundtätigkeit von 9-10/sec und 20-30 Mikrovolt.

Es zeigt sich in der vorliegenden Mittelwertsschlaf-tiefenkurve und in den vorliegenden Befunden der 5 VPn ein rasches Anfluten der Narkose, jedoch mit leicht verzögerter Rückkehr zum Ausgangsverhalten.

Die Kurve erreicht 16 Min. nach Injektionsbeginn wieder die Ausgangslage. Zur Mittelwertskurve der Propanidid-narkose ohne vorherige Medikation besteht somit eine Differenz von 2 Min.

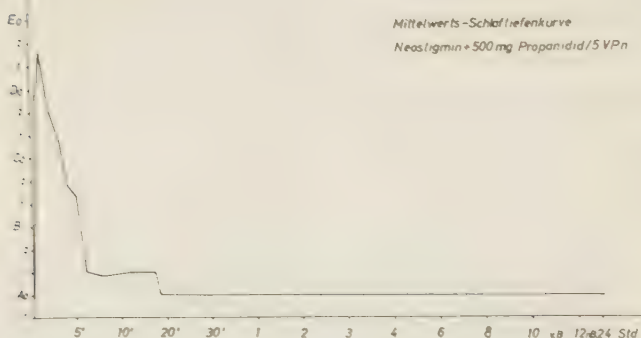


Abbildung 13: Mittelwerts-Schlaf-tiefenkurve (EEG nach LOOMIS) nach i.v. Injektion von Neostigmin + Propanidid (500,0 mg in 2,5% Lösung).

Die Grundtätigkeit in den ausklingenden Stadien zeigt eine leichte Labilität.

In den Mittags- und Nachmittagsstunden zeigen sich keine Ermüdungs- und Nachschlafstadien.

Auch nach der Alkohol-Belastungsprobe mit 1,2 Liter Bier

ergibt sich keine Änderung.

24 Stunden nach dem Versuch ist das Ausgangsverhalten mit dem des Vortages identisch.

Allerdings zeigt die VP 11 bis zu 2 Stunden nach Injektionsbeginn zum Teil eine Alpha-Reaktivierung, die über das Ausgangsverhalten hinausgeht (A_1); ferner 12 Stunden nach Injektionsbeginn nur vereinzelte, ganz flüchtige, spontane Aufmerksamkeitsschwankungen.

Bei der VP 13, die nach der Neostigminmedikation einen SCHE-Sturz von 185 auf 49 durchmachte, und daraufhin unter der Narkose einen Kreislaufkollaps erlitt, war auch im EEG eine verstärkte, konstitutionelle Labilität bis zu 24 Stunden nach Injektionsbeginn nachweisbar. Die Ermüdungsstadien, die 6 Stunden nach Injektionsbeginn auftraten, können auf diese konstitutionelle Schwäche bezogen werden.

2. Zusammenfassende Ergebnisse.

Die Schlafstiefenkurven nach LOOMIS, aufgezeichnet nach der EEG-Schreibung, sagen aus, daß im Durchschnitt bei allen 3 Versuchsreihen in der 60. sec nach Injektionsbeginn von Propanidid die größte Narkosetiefe erreicht ist, die dann langsam abfällt. In 6 Fällen ist schon in der 30. sec nach Injektionsbeginn die größte Narkosetiefe erreicht, in 2 Fällen erst in der 120. sec.

Erreicht wird in jeder Narkose das Stadium D_2 . Das entspricht dem Toleranzstadium der Narkose, dem Narkosesta-

dium III₁₋₃! In 5 Fällen wird auch das Stadium E₀ und E₁ erreicht.

Durch die zeitliche Überschneidung der Werte der Narkosetiefe geben die Mittelwertskurven hier nicht immer das richtige Bild!

Das An- und Abfluten der Narkose kann bei allen 3 Versuchsreihen stets im gleichen Zeitpunkt registriert werden, und zwar zwischen der 20. und 30. sec.

Das Abfluten der Narkose und das Abklingen der langsamen Tätigkeit mit dem Durchmessen der Schlafstadien C₂ und C₀ erfolgt bei allen Versuchen der 3 Versuchsreihen zwischen der 150. sec und 180. sec. nach Injektionsbeginn. Die postnarkotische Phase, d.h. das Ausklingen der Narkose bis zum wiedererreichten, pränarkotischen Ausgangswert ist allerdings jeweils unterschiedlich in ihrer zeitlichen Begrenzung.

So zeigt die 2. Versuchsreihe mit der 10 Min. langen Halothan-Inhalation eine durch das Gas bedingte, ausge dehnte Beta-Tätigkeit. Die Mittelwerts-Schlafstiefenkurve dieser 2. Versuchsreihe zeigt erst 35 Min. nach Injektionsbeginn wieder pränarkotische Ausgangsverhältnisse des EEG's gegenüber der 1. Versuchsreihe, wo die Ausgangslage schon 14 Min. nach Propanididinjektion erreicht ist.

Aus der Mittelwerts-Schlafstiefenkurve der 3. Versuchsreihe ist zu erkennen, daß 16 Min. nach Injektionsbeginn die pränarkotische Grundtätigkeit wiedergekehrt ist.

Somit kommt eine nur unwesentliche Verzögerung des Narkoseausklingens gegenüber dem Mittelwerts-Befund der 1. Versuchsreihe im EEG zum Ausdruck.

Die Prämedikation mit dem Cholinesterasehemmer Neostigmin hat laut EEG-Befund demnach keine ersichtliche Verlängerung der Narkosedauer bewirkt.

Das EEG aller 3 Versuchsreihen zeigt weder postnarkotische Ermüdungs- noch Schlafstadien, noch nach der Alkohol-Belastungsprobe Ermüdungsstadien, bzw. Änderungen der Grundtätigkeit, noch nach 24 Stunden eine signifikante Änderung!

Auch das verschiedenartige präanarkotische Ausgangsverhalten des EEG's der einzelnen VPn läßt keinen Rückschluß zu auf eine vielleicht unterschiedliche Narkosedauer oder Narkosetiefe. - Gleich, ob die Grundtätigkeit eine stabile oder labile, eine regelmäßige oder unregelmäßige, eine hohe oder flache ist, der Narkoseverlauf scheint davon unbeeinflußt.

VI. Psychodiagnostische Tests.

Mit Hilfe der psychodiagnostischen Tests konnte eine mögliche Beeinträchtigung der Auffassungs-, Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit, also somit der Straßenverkehrstüchtigkeit durch die Ultrakurznarkose erfaßt werden.

Für den Track-Tracer-Test, den Labyrinth-Test und den Zahlentest ergab sich ein 6maliger Durchgang während eines Narkoseversuches.

Der KL-Test wurde nur einmal nach 8 Stunden und zusätzlich einmal als Leertest vor dem Versuch ausgeführt. Insgesamt wurden demnach 19 Tests innerhalb eines Versuches vorgenommen. Aus den 38 Narkosen resultierten also 760 Einzeltests; somit ergab sich bei der relativ geringen Anzahl von VPn ein völlig ausreichendes Material für die Beurteilung des Pharmakons auf seine Straßenverkehrstüchtigkeit.

Da bei wiederholter Testung ein erheblicher Übungsfaktor auftritt, wurde vor dem Versuch die Testkombination so lange geübt, bis ungefähr gleichbleibende Werte erreicht wurden. Der Lernfaktor konnte auch dadurch eliminiert werden, indem bei der 2. Versuchsreihe, die sich an die 1. Versuchsreihe anschloß, die umgekehrte Reihenfolge der Testdurchgänge 1-3 beachtet wurde. Ferner lag zwischen 2 Versuchen ein Intervall von mindestens 8 Tagen.

Jeder Durchgang der psychodiagnostischen Tests stellt eine erhebliche physisch-psychische Belastung dar. Die Gesamtdauer eines Testdurchgangs beträgt durchschnittlich etwa 10-20 Min.. Sehr erschwerend und belastend wirkt ferner der 8 Stunden nach Injektionsbeginn hinzukommende KL-Test, der von der VP ein hohes Maß an Konzentrationsfähigkeit fordert.

Belastend ist auch der letzte Testdurchgang, der 12 Stunden nach Injektionsbeginn stets am Abend gegen 20 Uhr durchgeführt wurde, und zwar 5 Min. nachdem die VP $1/2$ Li-

ter Bier (=Alkohol-Belastungsprobe) getrunken hatte.

So ist mühelos der Nachweis einer etwaigen postnarkotischen Leistungsminderung oder eines postnarkotischen Ermüdungsstadiums im Vergleich zu dem Leertest aus den errechneten Punktwerten gegeben.

Die Auswertung und Punktwertung der psychodiagnostischen Tests erfolgt nach den obengenannten Methoden. (Vergl. unter Methodik, Kap. 3, S. 10.)

An Hand der aufgestellten Tabellen der Mittelwerte der einzelnen Tests kann eine mögliche Leistungsminderung im Anschluß an die Narkose demonstriert werden.

Jede Tabelle gibt einen Überblick über das Verhalten eines psychodiagnostischen Tests beim Durchlaufen der Versuchsreihen 1,2,3. Die Zeiten nach Narkosebeginn, in denen die Testdurchgänge erfolgen, werden in der 1. Längskolonne aufgeführt.

Das Ausgangsverhalten v o r einem Narkoseversuch ist im Leertest festgehalten worden, der somit als Bezugswert gewertet werden kann.

a) Die Tabelle 6 zeigt die Mittelwertstabelle des Track-Tracer-Tests.

Vorausgesetzt, daß der Leerwert einer Leistung von 100% entspricht, ist in der 1. Versuchsreihe 30 Min. nach Injektionsbeginn ein Abfall auf 93,3% zu verzeichnen. Dieser Abfall entspricht einer Leistungsminderung von 6,7%. Schon diese Leistungsminderung ist kaum diskutabel und

	1.Vers.reihe	2.Vers.reihe	3.Vers.reihe
	Propanidid	Propanidid + Halothan	Propanidid + Neostigmin
30'	26,9	28,9	25,87
2 h	28,9	29,8	29,87
4 h	28,97	29,95	28,63
8 h	28,6	29,7	29,63
n.Bier	29,38	29,6	29,63
Leertest	28,84	29,9	29,55

Tabelle 6: Mittelwertstabelle des Track-Tracer-Tests.

unterliegt wie auch die Werte der 2,4,8,12(=n.Bier!)-
Studentests tageszeitlichen Schwankungen.

Wie ferner aus der Tabelle 6 zu ersehen ist, sind selbst die Leerwerte der jeweiligen Versuchsreihen v o r der Narkose individuellen Leistungsschwankungen unterworfen. Ebenso unberücksichtigt können auch die Schwankungen in der 2. und 3. Versuchsreihe bleiben, die sich um den gegebenen Leerwert bewegen, mit der einen Ausnahme, daß der 30 Min.-Wert in der 3. Versuchsreihe gegenüber dem Leerwert einen prozentualen Abfall von 12,5% aufweist. Mitunter wird sogar eine bessere Leistung erzielt, als sie der Leerwert als Bezugskomponente darstellt.

b) Die Tabelle 7 zeigt die Mittelwertstabelle des Laby-

rinth-Tests.

	1.Vers.reihe	2.Vers.reihe	3.Vers.reihe
	Propanidid	Propanidid + Halothan	Propanidid + Neostigmin
30'	24	26,6	26
2 h	25	27,8	26
4 h	26	27	29
8 h	26	28,3	27,9
n.Bier	25	26,8	28,2
Leertest	26	27,1	27,8

Tabelle 7: Mittelwertstabelle des Labyrinth-Tests.

Die Schwankungen innerhalb der 1. Versuchsreihe halten sich im Bereich der Norm; so ist auch die Leistungsminde-
rung des 30 Min.-Wertes der 1. Versuchsreihe von 7,7% ge-
genüber dem Leerwert, der einer Leistung von 100% ent-
spricht, unbedeutend.

Ebenso sind die Leistungsergebnisse in der 2. und 3. Ver-
suchsreihe noch als Schwankungen im Bereich der Norm an-
zu sehen.

Vereinzelte wird der Leerwert wieder übertroffen, d.h.,
daß z.B. in der 3. Versuchsreihe ein Leistungsanstieg von
100% auf 104,3% nach 4 Stunden erfolgt ist; und nach Bier
von 100% auf 101,4%.

c) Die Tabelle 8 zeigt die Mittelwertstabelle des Zahlen-
tests.

	1.Vers.reihe	2.Vers.reihe	3.Vers.reihe
	Propanidid	Propanidid + Halothan	Propanidid + Neostigmin
30'	35,95	35,96	33,88
2 h	34,92	36,92	36,25
4 h	36,58	37,75	37,25
8 h	36,97	38,83	35,75
n.Bier	36,56	37,54	39,50
Leertest	36,76	37,50	37,13

Tabelle 8: Mittelwertstabelle des Zahlentests.

Wiederum bewegen sich in allen 3 Versuchsreihen die Werte von 30 Min., 2, 4, 8, 12 Stunden um das zum Bezugswert erhobene Ergebnis des jeweiligen Leertests.

Somit bleiben alle diese Schwankungen im Bereich der Norm. Auch der Leistungsabfall des 30 Min.-Wertes der 3. Versuchsreihe auf 91,2%, was einer Leistungsminderung von 8,8% entspricht, liegt noch im Bereich der Norm.

d) Die Tabelle 9 zeigt die Mittelwertstabelle des KL-Tests.

Dieser Test fordert in einem hohen Grad die Fähigkeit der VP zur Konzentration. Dieser Test, nur einmal 8 Stunden

1.Vers.reihe		2.Vers.reihe	3.Vers.reihe	
Propanidid		Propanidid	Propanidid	
Leertest		+ Halothan	+ Neostigmin	
24' 30''	25' 20''	25' 05''	24' 50''	Zeit
9	9	9,5	10	Fehler

Tabelle 9: Mittelwertstabelle des nach acht Stunden absolvierten KL-Tests.

nach Versuchsbeginn durchgeführt, und dem Leertest gegenübergestellt, zeigt mit am deutlichsten die unbeeinträchtigte Leistungsfähigkeit einer jeden VP nach Propanidid-medikation.

Die durchschnittlichen Zeiten, die zur Ausführung dieses Tests benötigt wurden, schwanken um den Leertestwert und bleiben, ebenso wie die bei der Rechnung durchschnittlich gemachten Fehler, immer im Bereich der Norm.

VII. Begleitsymptome.

Der Beginn der Propanididanästhesie stellte sich durch die ausgeprägte Hyperventilationsphase dar. - Die Pupillen wurden weit, reagierten auf Licht und verengten sich mit Beginn des Narkosestadiums III₁. Kurz vor dem Aufwachen normalisierte sich die Pupillenweite wieder.

Bei 50% der VPn ging mit der Hyperventilation eine deutlich sichtbare Hyperämie einher.

Wie das Einschlafen, so erfolgte auch das Erwachen ohne wesentliche Excitation.

1 Min. bis 1 Min. 30 sec vor dem Erwachen aus der Narkose kam es bei 33% der VPn zu einem ausgiebigen Gähnen.

Salivation wurde nur in 7 Fällen beobachtet, und zwar dann, wenn die Propanididnarkose mit der Neostigmingabe oder der Halothangabe zusammenfiel.

Ein leichter Singultus wurde in 2 Fällen registriert.

Zu einem Laryngo- oder Bronchospasmus kam es bei keiner VP.

Bei 10 VPn trat 2-3 Min. nach Injektionsbeginn Muskelzittern auf mit kurzem Krampfen der beiden oberen und unteren Extremitäten.

Allerdings trat diese motorische Unruhe besonders stark bei den ersten 4 Versuchen hervor, denn die Propanididmenge von 375 mg der 2,5% Lösung genügte nicht, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erzeugen; ferner wurde das Präparat sehr langsam injiziert.

In 2 Fällen wurde ein leichter Tremor am ganzen Körper beobachtet

Niesen, Husten, Exantheme, Schweißausbruch und Akkomo-

dations- und Sehstörungen wurden in keinem Fall beobachtet.

Parästhesien an beiden oberen und unteren Extremitäten traten bei 11 VPn einige Minuten lang in der Zeit zwischen der 5. und 15. Min. nach Injektionsbeginn auf. Zum Teil spürten die VPn das "Kribbeln" auch nur im linken Arm, wo Propanidid injiziert worden war.

In einem Fall ergab sich auch eine leichte Analgesie in der Umgebung der Injektionsstelle.

Alle VPn wurden 24 Stunden nach dem Versuch sorgfältig nachuntersucht. Bei keiner VP fanden sich Veränderungen in der Umgebung der Injektionsstelle von Propanidid oder Druckschmerzhaftigkeit an dem betreffenden Arm.

Ferner wurden die VPn über abnorme Empfindungen beim Einschlafen und Erwachen befragt.

So gab die VP 13 kurz vor dem Einschlafen akustische Störungen in Form einer Hyperakusis an.

Die VP 11 verspürte vor dem Einschlafen starkes Herzklopfen. - (Die gleiche VP verspürte schon 12 Min. nach der Propanididinjektion Lust auf einen Spaziergang!)

Die VP 15 gab nach der Narkose an, daß die "Schmerzempfindung etwas verwischt sei" und die "Empfindungsqualität etwas verschoben".

3VPn befanden sich bis 12 Min. nach Injektionsbeginn in einer leicht euphorischen Stimmung mit "Wurstigkeitsgefühl".

Alle VPn wurden nach der Narkose wiederholt befragt, ob sie sich imstande sähen, ein Auto zu steuern oder sich im Verkehr als Fußgänger zu bewegen. Die Frage wurde nach spätestens 25 Min. bejaht.

Nach der Propanididapplikation konnte weder unter noch nach der Narkose Brechreiz oder gar Erbrechen beobachtet werden. Vielmehr waren die VPn 30 Min. nach Injektionsbeginn (in den ersten 30 Min. wurde ununterbrochen das EEG aufgenommen!) in der Lage, mühelos aufzustehen und verspürten beim Gehen keinerlei Schwindelgefühl. Der Gang war normal.

Oft schon 12 Min. nach Injektionsbeginn, durchschnittlich aber erst 15-20 Min. nach Injektionsbeginn fühlten sich die VPn wieder vollkommen hergestellt, frisch und wohl. Gutes Befinden und völlige Beschwerdefreiheit konnte während des gesamten weiteren Versuchsverlaufes - also über 24 Stunden - beobachtet werden.

Zu bemerken ist noch, daß alle VPn mit großem Appetit 1 Stunde nach Propanididapplikation eine tüchtige "Brotzeit" machten.

Ein wenig anders lagen die Verhältnisse in der 2. Versuchsreihe. Die Halothannarkose - im Anschluß an die Propanididgabe - verlängerte natürlich den Gesamtverlauf der Narkose. Durchschnittlich erfolgte das "schlagartige" Erwachen aus der Narkose laut vorliegender Protokolle 2-5 Min. nach Absetzen des Gases, d.h. 13-16 Min.

(durchschnittlich 14 Min. 30 sec) nach Injektionsbeginn von Propanidid. (Das EEG registrierte erst 35 Min. nach Injektionsbeginn wieder die präanarkotische Grundtätigkeit!) Das "schlagartige" Erwachen aus der Narkose nach der Propanididapplikation konnte demgegenüber mit durchschnittlich 170 sec = ca. 3 Min. (die Grenzwerte lagen bei 75 sec und 295 sec) laut Protokollaufzeichnungen berechnet werden. (Das EEG registrierte erst 14 Min. nach Injektionsbeginn wieder das präanarkotische Ausgangsverhalten).

Die VPn der 2. Versuchsreihe fühlten sich noch 30 Min. nach Injektionsbeginn elend und matt, und beim Aufstehen steigerte sich dieses Elendsgefühl zu starker Übelkeit, zu Brechreiz und in 5 Fällen zu Erbrechen. Dabei waren die VPn aber hellwach (vergl. hierzu EEG, bzw. Schlaf-tiefenkurven!) und ansprechbar und fähig, die geforderten psychodiagnostischen Tests durchzuführen.

Das starke Übelkeitsgefühl kann hier offensichtlich auf eine Unverträglichkeit des Magens gegenüber verschlucktem Halothan zurückgeführt werden!

Auf diese Magenreaktion könnte wohl auch der in 50% der Versuche dieser 2. Versuchsreihe aufgetretene, bis zu 1 Stunde nach Injektionsbeginn dauernde, frontale Kopfschmerz zurückgeführt werden.

Alle VPn der 3. Versuchsreihe - es war präanarkotisch Neostigmin verabreicht worden - erwachten recht zögernd aus der Narkose gegenüber dem "schlagartigen" Erwachen

aus den Narkosen der 1. und 2. Versuchsreihe. Alle 5 VPn fühlten sich im Anschluß an die Narkose noch etwas benommen.

Bei 4 VPn kam es unter der Narkose zu einer cutis anserina und zu Schüttelfrost.

Eine VP (VP 2) äußerte starkes Kloßgefühl im Hals beim Sprechen und Schlucken. Auffallend war hier eine gewisse Schwerfälligkeit der Sprache (Stottern und der Buchstabe "L" konnte nicht gebildet werden) und eine leichte Apraxie beim Track-Tracer-Test (bis 40 Min. nach Injektionsbeginn).

Bei allen Versuchen zeigten alle VPn ausnahmslos beim Erwachen aus der Narkose keinerlei Desorientierung und keine Neigung zum Wiedereinschlafen!

D. DISKUSSION

Der Begriff des Ultrakurznarkotikums kann durch die eingehenden experimentellen Untersuchungen über den Narkoseverlauf und den postnarkotischen Verlauf von Propanidid nun auf dieses neuartige Phenoxycessigsäure-Derivat angewendet werden.

Die in der Einleitung unter Aufgabenstellung an ein Ultrakurznarkotikum gestellten Forderungen können an Hand der vorliegenden Ergebnisse voll erfüllt werden.

Das Präparat Propanidid, das u.a. insgesamt 760 psychodiagnostische Leistungstests durchlief, ist schon auf Grund der Ergebnisse dieser Testkombinationen als absolut ultrakurz zu bezeichnen; denn die postnarkotische Phase verläuft bereits ab der 30. Min. nach Injektionsbeginn ohne jegliche Beeinträchtigung folgender - besonders für die Straßenverkehrstüchtigkeit - wichtiger Funktionen:

- 1.) Motorische Koordination (Labyrinth-Test, Track-Tracer-Test)
- 2.) Konzentrationsvermögen (Labyrinth-Test, Track-Tracer-Test, KL-Test, Zahlentest)
- 3.) Sensomotorische Koordination (Track-Tracer-Test, Labyrinth-Test)
- 4.) Auffassungsvermögen (Labyrinth-Test)
- 5.) Arbeitstempo (Labyrinth-Test, Track-Tracer-Test, KL-Test, Zahlentest)

Ferner sind Änderungen in der Persönlichkeitsstruktur, die sich aus postnarkotischen Abweichungen des Schriftbildes gegenüber dem präanarkotischen Schriftbild vermuten lassen durch die Gleichheit beider Schriftbilder nicht erkennbar.

LIENERT nun, der Untersuchungen angestellt hatte über die Nachwirkungen von Thiobarbituraten, kommt auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse zu der Feststellung, daß - dagegen - "der Begriff des Ultrakurz-narkotikums für die Thiobarbiturate als irreführend abzulehnen sei!". Denn im psychologischen Experiment kann er Störungen der Psychomotorik, der Konzentrationsfähigkeit und der Grundstimmung als Nachwirkungen aufzeigen. Die motorisch koordinierten und im klinischen Sinne psychisch kontrollierten VPn erscheinen postnarkotisch noch deutlich gestört.

Ferner stellt er als Nachwirkung der Thiobarbituratnarkosen euphorische Stimmungen von wechselnder Intensität fest. LIENERT empfiehlt deswegen eine postnarkotische Kontrolle von einigen Stunden!

Nicht nur LIENERT kann 1957 diese Nachwirkungen der Thiobarbituratnarkosen aufzeigen.

Auch HORATZ kommt 1960 zu der Feststellung, daß intravenöse Barbituratnarkosen Nachwirkungen zeigen. HORATZ bringt nun diese Nachwirkungen mit der Straßenverkehrstüchtigkeit in Zusammenhang und sagt, daß "die Barbitu-

ratnarkosen Nachwirkungen in Form einer Beeinträchtigung der Straßen- und Geschäftsfähigkeit zeigen".

Ferner kommt HORATZ zu dem Ergebnis, daß die Straßen- und Geschäftsfähigkeit erst nach 6-8 Stunden wieder gegeben ist.

Ferner hat auch SOEHRING wiederholt auf einen Zusammenhang zwischen intravenös gegebenen Kurznarkosen und verminderter Verkehrsfähigkeit hingewiesen.

Auch SCHÜLE sieht noch Stunden nach Barbituratnarkosen größte Verkehrsgefährdung.

SCHÜLE dokumentiert wie folgt: "Die psychische Erholung nach Barbituratnarkosen läuft in 2 Phasen ab.

In der 1. Phase von $1/2 - 1\ 1/2$ Stunden Dauer sind Antrieb und Affekt gestört.

In der 2. Phase herrscht eine allgemeine Stimulierung. Hemmungen fallen weg, und die Selbstkritik fehlt. In dieser 2. Phase besteht größte Verkehrsgefährdung!"

Auch über andere Derivate der Phenoxyessigsäure (G29505 und R53) liegen eine Anzahl Berichte, sowohl klinischer als auch pharmakologischer Art vor.

So prüften HAAS, KREUSCHER und STRICKSTROCK unter dem Gesichtspunkt der Wiedererlangung der Straßenverkehrstüchtigkeit im Anschluß an Kurznarkosen mit einem Thio-barbiturat, einem Oxybarbiturat und einem Phenoxyessigsäurederivat die postnarkotische Erholungszeit.

Die Ergebnisse der psychophysischen Untersuchungen und der optisch-vestibulären Prüfungen erbringen übereinstimmend eine signifikant kürzere Erholungszeit nach intravenösen Narkosen mit dem Oxybarbiturat und dem Phenoxyessigsäurederivat als nach dem Thiobarbiturat.

Signifikante Ergebnisse über die Nachwirkungen von Thiobarbituratnarkosen erbrachte eine Untersuchungsreihe mit insgesamt 75 Narkoseversuchen, wobei EEG-Kontrolle, SchE-Bestimmung und psychodiagnostische Tests durchgeführt wurden.

Diese Untersuchungen mit Thiobarbituraten wurden von DOENICKE vor der in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungsreihe mit Propanidid vorgenommen. In beiden Versuchsserien stellten sich die gleichen VPn zur Verfügung. Dadurch ist natürlich eine gute vergleichende Beurteilung - vor allem über den postnarkotischen Verlauf - beider Narkotika gegeben.

So besteht z.B. im Gegensatz zu den obengenannten, eigenen Befunden nach 500,0 mg Thiobarbituratmedikation im Labyrinth-Test folgende Leistungsminderung:

Nach 2 Stunden um 57,8%,

nach 4 Stunden um 22,3%,

nach 8 Stunden um 18,7%,

nach 24 Stunden (nach Alkoholgenuß von 1/2 Liter Bier!) um 19,9%.

Dieses stellen Mittelwertsergebnisse von 12VPn dar.
(VONNEGUT)

Auch das EEG zeigt in dieser Untersuchungsserie noch deutliche Ermüdungsstadien mit z.T. ausgeprägten Schlafstadien 3,4,6,8,12 Stunden nach der Thiobarbituratapplikation und bestätigt somit die Befunde der psychodiagnostischen Leistungstests.

Durch die Schlaftiefenkurven - als graphisch dargestellte EEG-Registrierung - werden auch die vorgenannten Ergebnisse der psychodiagnostischen Tests nach Propanididnarkose unterstrichen und objektiviert.

Denn an Hand der Schlaftiefenkurven kann gezeigt werden, daß schon 14 Min. nach Propanididapplikation die prä-narkotischen Ausgangsverhältnisse wieder vorhanden sind. Auch nach den Kombinationsnarkosen von Propanidid mit Halothan ist 35 Min. nach Injektionsbeginn die Ausgangslage wieder erreicht.

Ferner zeigen die Schlaftiefenkurven im weiteren Tagesverlauf - insgesamt über 24 Stunden - keine wesentlichen Ermüdungs- und Nachschlafstadien.

Zur Klärung des enzymatischen Abbaues von Propanidid, von dem angenommen werden mußte, daß die Esterasen in Frage kamen, wurde eine fortlaufende Prüfung der SChE-Aktivität vorgenommen.

Da ja bekannt ist, daß die im Serum vorkommende Cholinesterase ausschließlich aus der Leber stammt (RICHTERICH) und daß die Synthese der Cholinesterase eine komplexe Leistung der Leber-Parenchymzellen ist, kann sich

somit auch ein wertvoller Hinweis auf den Funktionszustand der Leberzelle ergeben. Denn eine Abnahme der SChE-Aktivität läuft etwa dem Grad einer Leberschädigung parallel. (STEFANELLI).

An Hand der kontinuierlichen Kontrolle der SChE-Aktivität im Narkosegesamtverlauf, im postnarkotischen Stadium und im Tagesverlauf kann gezeigt werden, daß diese Enzymaktivität nach Propanididapplikation kaum beeinflußt wird. Auch durch die präanarkotische Erniedrigung der Cholinesterase-Aktivität im Serum mit dem Cholinesterase-Hemmer Neostigmin kann keine Verlängerung des Narkoseverlaufs beobachtet werden. Somit kann auch kein Zusammenhang zwischen der SChE-Aktivitätshöhe vor der Narkose zur Dauer der Narkosewirkung von Propanidid ermittelt werden.

Und somit können die normalerweise im Serum vorkommenden Esterasen, die Cholinesterase und die aromatische Esterase, keine Hydrolyse des Propanidid verursachen.

Dagegen wird dieses Enzymsystem durch Thiobarbiturate stark berührt.

Nach den intravenösen Thiobarbituratnarkosen ergeben sich im Tagesverlauf der SChE-Aktivität deutliche Anstiege und Abfälle. Diese werden als Beeinflussung des Enzymsystems der Leber gedeutet, da ja bekannt ist, daß die Entgiftung der Thiobarbiturate - Seitenkettenoxydation und Desulfurierung - hauptsächlich in den Lebermi-

krosomen stattfindet, wo auch die Produktionsstätte der Cholinesterase ist (REMMER).

Die Tagesprofilkurven der SChE-Aktivität aller Thiobarbituratnarkosen ergeben nämlich eine maximale Schwankung von 24,8%, wobei der Ausgangswert gleich 100% gesetzt wird.

Der maximale Abfall im Gesamtverlauf beträgt 12,6%.

Die maximale Steigerung im Gesamtverlauf beträgt 18,5% (KARL).

DOENICKE gelangte nun an Hand vorliegender Untersuchungsergebnisse und weiterer in vitro-Versuche mit Natrium-Zitratblut und heparinisiertem Blut zu folgenden Ergebnissen über den enzymatischen Abbau von Propanidid:

- 1.) Propanidid wird durch die im Serum vorkommenden Esterasen (aromatische - und Cholinesterasen) nicht gespalten.
- 2.) Propanidid wird von menschlichem Blut durch unspezifische Gewebsesterasen, A-, B- und C-Esterasen, hydrolysiert, die unter anderem aus den Blutzellen, insbesondere aus den Thrombozyten stammen. Die A-Esterase (nach Aldridge 1953) und auch nach Augustinsson (1959) Arylesterase genannt, spaltet vor allem Carboxylester; sie leistet den Hauptanteil beim Abbau von Propanidid, da dieses Enzym durch Calcium-Ionen aktiviert (heparinisiertes Blut), bzw. durch Blockade von Calcium-Ionen (Zitratblut) gehemmt wird.

Nach DOENICKE ist bereits nach der ersten kapillaren Passage in den großen, parenchymatösen Organen - vor allem der Leber - Propanidid durch die Gewebsesterasen rasch hydrolysiert. Und zwar so rasch hydrolysiert, daß der inhibitorische Effekt des spezifischen SchE-Hemmers Neostigmin nicht mehr zur Geltung kommen kann. Denn DOENICKE konnte an Hand von in vitro-Versuchen zeigen, daß Propanidid die Aktivität der normalen Form der Serumcholinesterase um rund 50% vermindert.

Auf Grund dieses nachgewiesenen raschen Abbaus von Propanidid im Körper muß z.B. auch die Injektion des Präparates als rascheste Schußinjektion erfolgen, damit verhindert wird, daß die ersten Anteile des Narkotikums bereits vor Beendigung der Injektion unwirksam sind und somit keine ausreichende Narkosetiefe erreicht wird. - Eine langsame Injektion würde zudem eine größere Dosis erfordern.

Durch die rasche Inaktivierung dürfte auch mit Sicherheit eine "kumulative Wirkungsverlängerung" (FREY) durch laufende Nachinjektionen des Narkotikums ausgeschlossen sein. FREY berichtet von solchen Langnarkosen, die am Hund durch wiederholte Gaben von entweder N-Methylbarbiturat oder Thiobarbiturat vorgenommen wurden. Dabei konnten neben schweren postnarkotischen Excitationerscheinungen, Nachschlafperioden von 8-12 Stunden Dauer beobachtet werden.

Ferner ist durch die äußerst rasche Hydrolyse von Propandidid letztlich auch eine Speicherung dieses Wirkstoffes im Körper, bzw. in den fett- und lipoidreichen Organen unmöglich. Ferner haben der erste und zweite Metabolit keine narkotische Wirkung, so daß auch im Falle einer eventuellen Speicherung und damit des Zurückdiffundierens aus den Fettdepots in die Blutbahn, niemals narkotisch wirkende Werte je auftreten können.

Demgegenüber stehen die Untersuchungsergebnisse von FREY, der für die Thiobarbituratnarkose die Bedeutung der Speicherfunktion des Fettgewebes aufzeigt. Demnach spielt das Fettgewebe - neben Durchblutungsgröße und chemischem Abbau - für die zeitliche Begrenzung der hypnotischen Excitationen eine große Rolle. Infolge dieser Speicherung erfolgt der Konzentrationsabfall an unverändertem Thiobarbiturat relativ langsam.

DOENICKE und FREY konnten feststellen, daß 24 Stunden nach der Injektion des Narkotikums die Serumkonzentration an Thiobarbiturat noch 3,5 bzw. 5,0 mg/ml betrug. Darüberhinaus konnten DOENICKE und FREY das hypnotisch wirksame Desulfurierungsprodukt Butabarbital in 1/3 der Versuche in Konzentrationen von 5,0 mg/ml und sogar darüber nach 24 Stunden nachweisen.

Auf Grund dieser Resultate fordern DOENICKE und FREY eine 24 Stunden Karenz im Anschluß an intravenöse Kurz-narkosen vom Thiobarbituratcharakter. Ferner halten sie es für unverantwortlich, Patienten nach ambulant durch-

geführten Thiobarbiturat-Kurzarkosen ohne Begleitperson zu entlassen und empfehlen eine ärztliche Überwachung von mindestens 12-24 Stunden.

"Eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr in diesem Zeitraum sei nicht zu verantworten!"

Ähnliche Befunde drücken sich ja auch im EEG und in den psychodiagnostischen Tests aus, die im Zusammenhang mit später durchgeführten Thiobarbituratnarkosen aufgenommen wurden (DOENICKE).

Der Narkoseverlauf nach Injektion von Propanidid unterscheidet sich auch in folgendem grundsätzlich von dem der Thiobarbituratnarkose.

Die Hauptnachteile aller Thiobarbituratsäure-Derivate sind bekanntlich ihre depressive Beeinflussung von Atmung und Kreislauf mit der eventuellen Folge einer respiratorischen Acidose; ferner die Steigerung des Vagotonus. Nach Gabe von Thiobarbituratdosen, die zu einer hinreichenden Narkosetiefe in kürzester Zeit führen, geht mit der initialen Atemdepression eine unzureichende, alveoläre Ventilation einher.

Nach PFLÜGER ist der Ausdruck der Atemdepression nach Thiobarbituratgabe die Verminderung der respiratorischen Größen. Die Erniedrigung des Gasaustausches in der Lunge geht sowohl mit einer reduzierten Sauerstoffaufnahme als auch mit einer Verringerung der Kohlensäureabgabe einher. Die CO_2 -Kumulierung ist unvermeidbar, eine schleichende respiratorische Acidose entsteht, so-

lange nicht künstlich beatmet wird.

Auch die bei Kombinationsnarkosen von einem Thiobarbiturat mit einem Inhalationsnarkotikum initial einsetzende Atemdepression beschreibt PFLÜGER wie folgt:

"Durch Anlähmung des Atemzentrums wird die adäquate Ventilation herabgesetzt. Die Beeinträchtigung der Atmung führt zwangsläufig zu einer Störung des pulmonalen Gasaustauschs. In Abhängigkeit von der injizierten Menge, der individuellen Ansprechbarkeit und der Art des Mittels erstreckt sich der Effekt von einer leichten Atemdepression bis zur völligen Apnoe."

Eine gänzlich andere Reaktion ist aber bei der Applikation des Ultrakurz-narkotikums Propanidid zu beobachten. Hier kann man eher von einer Stimulierung der Atemtätigkeit sprechen. Charakteristisch ist die sofort nach Injektionsende einsetzende - mit Bewußtseinsverlust einhergehende - initiale Hyperventilation, die dann nach einer kurzdauernden Hypopnoe oder Apnoe von einer normalen unveränderten Atmung abgelöst wird.

Gleiche Beobachtungen wurden bei den Kombinationsnarkosen von Propanidid mit dem Inhalationsnarkotikum Halothan gemacht.

Das Zustandekommen der initialen, kurzdauernden Hyperventilation nach Applikation von Propanidid könnte auf folgende Teilvorgänge bezogen werden:

1.) Vorübergehende Desensibilisierung, bzw. bei höheren

Dosen Lähmung der nervösen, rezeptorischen Endorgane der Lunge (=Lungendehnungsrezeptoren).

2.) Der initiale leichte Blutdruckabfall kann zu einer Minderdurchblutung der Glomera und zu einem Wegfall der Pressorezeptorenhemmung führen.

3.) Durch eventuelle, intermediäre Abbauprodukte des Propanidid kann es kurzfristig zu einer inadäquaten Erregung der Chemorezeptoren kommen. Dadurch kann nicht nur das Atemzentrum zu erhöhter Tätigkeit veranlaßt werden, sondern es kann auch zu verstärkter Herztätigkeit kommen (Tachycardie!).

Die sich an die Hyperventilationsphase anschließende Atemdepression kann als posthyperventilatorisch, zum anderen auch als zentral bedingt angesehen werden.

Will man kurz die Wirkung von Propanidid auf den Kreislauf charakterisieren, so ergibt sich im Gegensatz zur Barbituratnarkose keine deutliche Reduktion des Blutdruckes.

Der initiale kurzdauernde Blutdruckabfall ist als Ausdruck der nicht voll vom Herzen kompensierten arteriellen Vasodilatation zu deuten. Die Vasodilatation muß auf einer direkten Wirkung des Propanidid auf die periphere, arterielle Strombahn beruhen! (Vergleiche hierzu die Hyperämie im Initialstadium der Hyperventilation!).

Der sich daran anschließende, vorübergehende, leichte Blutdruckanstieg über das Ausgangsniveau hinaus kann

in einer synchron erfolgenden Desensibilisierung der depressorischen Mechanorezeptoren des Herzens und der arteriellen Gefäße gesucht werden.

In Untersuchungen über endoanästhetische Wirkungen wurde bei nahezu allen Phenoxyessigsäure-Derivaten Hyperventilation gefunden. Demnach müßte auch Propanidid eine endoanästhetische Wirkung haben.

Bei der Untersuchung gebräuchlicher Lokalanästhetika (Cocain, Procain und Derivate usw.) prägte ZIPF 1953 den Begriff der "Endoanästhesie", worunter die "Dämpfung (Desensibilisierung) bzw. Ausschaltung der Aktivität innerer, sensibler Rezeptoren, bzw. anderer afferenter Strukturen" verstanden wird.

Nach Propanididapplikation war klinisch kurzzeitig stets eine Tachycardie zu beobachten. Dieser Befund ist ungünstig!

Vielleicht könnte laut dieses Befundes die medikamentöse Narkosevorbereitung in Form des sonst unerläßlichen Vagolytikums, wie es HUTSCHENREUTER bei jeder Allgemeinnarkose fordert, - um dem parasympatikomimetischen Effekt bestimmter Narkotika (z.B. Thiobarbiturate!) entgegenzutreten - unterbleiben?

Ein Vagolytikum schränkt u.a. die Salivation ein, verringert die Neigung zum Broncho- oder Laryngospasmus, reduziert die Stoffwechselvorgänge, dämpft die Reflexerregbarkeit, - bewirkt aber auch eine Tachycardie!

Aber wie schon angedeutet, kann es durch eventuelle, intermediäre Abbauprodukte des Propanidid über die Chemorezeptoren direkt zu einem zentralen Reiz kommen.

Durch die Alkohol-Belastungsprobe, 12 Stunden nach Propanididinjektion, sollte untersucht werden, ob eine vielleicht noch im Blut kreisende Menge des Narkotikums durch geringe Mengen Alkohol potenziert werden würde. Die im 24-Stunden-Verlauf hervorgegangenen Ergebnisse der Untersuchungen aus SchE, EEG und aus den psychodiagnostischen Tests ergeben jedoch eindeutig einen negativen Befund.

Somit erscheint ausgeschlossen, daß - im Gegensatz zur Barbituratnarkose - irgendeine Speicherung von Propanidid im Gewebe bis zu diesem Zeitpunkt oder sogar darüber hinaus stattfindet.

DOENICKE konnte beispielsweise nach Thiobarbituratgaben nachweisen, daß geringe Mengen Alkohol zu schwerer Trunkenheit führen können:

"Eine Alkoholkarenz ist somit bis zu 24 Stunden nach oraler Barbiturat-Medikation und mindestens 48 Stunden nach einer ambulant durchgeführten intravenösen Thiobarbituratnarkose zu fordern".

Ein weiterer Nachteil der Thiobarbituratnarkose ist die Gefahr des postnarkotischen Erbrechens mit der Gefahr der Aspiration von Mageninhalt - verbunden ferner mit der Gefahr einer meist bedrohlichen, momentanen Asphyxie

oder auch einer sich später entwickelnden aspirationsbedingten broncho-pulmonalen Störung.

Wegen der Aspirations- und Asphyxiegefahr ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten durch Hilfspersonal so lange notwendig, bis die Schutzreflexe wieder zurückgekehrt sind.

Demgegenüber kann auf Grund vorliegender Untersuchungen über Propanidid ein postnarkotisches Erbrechen mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Nur in Kombination mit Halothan, wo Propanidid als Einleitungsnarkotikum verwendet wurde, konnte in 25% der Versuche 30 Min. nach Injektionsbeginn beim Aufstehen der VPn Erbrechen beobachtet werden.

Der Begriff des Ultrakurznarkotikums ist nur auch dann für Thiobarbiturat anzuwenden, wenn man das äußerst rasche Anfluten der Narkose betrachtet.

Abschließend eine Bemerkung von KUSCHINSKY aus seinem Lehrbuch der Pharmakologie:

"... sei hier darauf hingewiesen, wie schwierig es ist, ein neues Narkotikum zu beurteilen. Um die jetzt üblichen Narkotika zu übertreffen, muß mindestens eine Erfolgsstatistik von nur 1 Todesfall auf 100 000 Narkosen vorgewiesen werden können. Klinische Mitteilungen über erfolgreiche Anwendung eines neuen Narkotikums bei einigen hundert Patienten lassen keinen Schluß zu, sondern

können nur durch Addition zu einer späteren Auswertung beitragen."

E. ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Propanidid, ein neuartiges, barbitursäurefreies, intravenöses Kurz- und Ultrakurznarkotikum, wurde an 19 VPn in 38 Versuchen getestet.
- 2.) Es wurde als Ultrakurznarkotikum, als Einleitungsnarkotikum in Kombination mit Halothan und zur Klärung seines enzymatischen Abbaues in Verbindung mit Neostigmin geprüft.
- 3.) Im jeweiligen 24-Stunden-Verlauf wurden Kreislauf- und Serumcholinesterase-Bestimmungen, sowie EEG-Kontrollen in den ersten 30 Min. nach Injektionsbeginn fortlaufend, dann 1-2stündlich durchgeführt. Ferner wurden unter dem Gesichtspunkt der Wiedererlangung der Straßenverkehrsfähigkeit psychodiagnostische Tests vorgenommen.
- 4.) Im Vordergrund steht die völlige Unschädlichkeit und gute Verträglichkeit des Narkotikums.
- 5.) Die prä-narkotische Phase ist kurz.
- 6.) In der 3 bis höchstens 4 Min. dauernden Narkose wird für 1-2 Min. unbedingt das Toleranzstadium III₁₋₂ erreicht.
- 7.) Postnarkotisch tritt infolge der raschen Inaktivierung des Wirkstoffes eine schnelle Rückkehr zur normalen Reaktionslage und baldige Straßenverkehrsfähigkeit ein.

- 8.) Die völlige Selbständigkeit, d.h. der pränarkotisch ermittelte Normbefund, ist nach 500,0 mg Propanididapplikation (2,5% Lösung) nach 14 Min. erreicht, in Kombination mit Halothan-Inhalation von 10 Min. Dauer nach 35 Min.
- 9.) Propanidid erzeugt postnarkotisch weder Nachschlaf- noch Ermüdungsstadien.
- 10.) Propanidid stimuliert die Atmung! Es verursacht keine Kreislaufdepression, es verursacht jedoch stets eine Tachycardie!
- 11.) Propanidid ist frei von störenden Rückwirkungen auf das vegetative Gleichgewicht, etwa in Form einer Stimulierung des Parasympatikus.
- 12.) Propanidid ist im wesentlichen frei von negativen Nebenwirkungen. Das postnarkotische Zustandsbild der VPn zeigt keine Desorientierung, keine motorische Unruhe, kein Erbrechen.
- 13.) Die Hydrolyse von Propanidid erfolgt nicht durch die im menschlichen Serum vorkommenden Cholinesterasen und aromatischen Esterasen.
- 14.) Nach Alkoholgenuß ergeben sich keine Abweichungen von der Norm.
- 15.) Propanidid garantiert ein Optimum an Sicherheit für den Patienten.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- AMMON, R. und A. DOENICKE: Methoden der Fermentforschung 2, 1588 (1951)
- DOENICKE, A.: Propanidid: General pharmacology (mode of action, fate in the body), Diskussionsbeitrag, 3. Weltcongressus mundialis anästhesiologiae, Sao Paulo / Brasilien (1964)
- DOENICKE, A. und F. HOLLE: Das Verhalten der Leberfunktion im postoperativen Schock, Fortschr. Med. 80, 253 (1962)
- DOENICKE, A. und H.-H. FREY: Beitrag zur Frage der Verkehrsfähigkeit nach ambulant durchgeführten i.v. Kurznarkosen. "Der Anaesthesist" 11, 4, 107 (1962)
- DÜKER, H.: Der Konzentrations-Leistungs-Test. Verlag für Psychologie, Dr. C. J. Hogrefe, Göttingen.
- FREY, H.-H.: Die Bedeutung der Verteilung im Organismus für die Wirkungsdauer intravenöser Kurznarkotika. Deutsche Tierärztl. Wschr. 70, 642 (1963)
- HAAS, E., H. KREUSCHER und M. STRICKSTROCK: Vergleichende elektronystagmographische und psychophysische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen mit Thiopental, Methohexital und Phenoxyessigsäureamid, Anaesthesist 12, 346 (1963)
- HORATZ, K.: Zur Frage der gesteuerten Narkosebehandlung. Anaesthesist 9, 136 (1960)
- HUTSCHENREUTER, K.: Moderne Anaesthesie und Allgemeinpraxis. Med. Mschr. 15, 578 (1961)
- JUNG, R.: Neurophysische Untersuchungsmethoden. Das Elektroencephalogramm (EEG). Handbuch der Inneren Medizin - Neurologie V/1:1216. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953.
- KALOW, W. und H.A. LINDSAY: A Comparison of Optical and

- Manometric Methods for the Essay of Human Serum Cholinesterase. *Canad. J. Biochem.* 33, 568 (1955)
- KARL, D.: Med. Diss., München 1965.
- KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Georg Thieme, Stuttgart 1964.
- LIENERT, G.A.: Nachwirkungen von Schlafmitteln und von zur i.v. Narkose verwendeten Barbituraten, *Arzneimittelforschung*, 7, 333 (1957)
- LOOMIS, A.L., E.N. HARVEY and G.A. HOBART: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. *J. Neurophysiol.* 1, 413 (1938)
- METCALF, R.L.: The Colorimetric Microestimation of Human Blood. Cholinesterase and its Application to Poisoning by Organic Phosphate Insecticides. *J. econ. Entomol.* 44, 883 (1951)
- POST, H.: Med. Diss. München 1965.
- PFLÜGER, H.: Vergleichende respiratorische Untersuchungen bei ambulanten intravenösen Narkosen. *Chirurg.* 32, 204 (1961)
- RICHTERICH, R.: Enzymopathologie, Enzyme in Klinik und Forschung. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1958.
- RICHTERICH, R.: Enzym-Diagnostik für den praktischen Arzt. I. Serum-Cholinesterase. *Praxis* 50, 624 (1961)
- SOEHRING, K. und W. DIETZ: Lentobarbital - ein Abbauprodukt von Thiopental. *Klin. Wschr.* 34, 705 (1956)
- STEFANELLI, N. und F. WEWALKA: Die klinische Bedeutung der Aktivitätsbestimmung der Serumcholinesterase. *Acta Hepato-Splenologica* 8, 379 (1961)
- VONNEGUT, H.: Med. Diss. München 1965.

Am Ende der Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. F. Holle für das Korreferat und für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuchsreihe.

Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas, für den immer freundlichen Rat, für die Förderung bei der Ausführung der Arbeit und für das Referat.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J. Kugler von der Nervenklinik der Universität München danke ich für wertvolle Hinweise. Ferner danke ich Frau Ingrid Emberger und Frau Hildegard Schmiedinger, die mir bei den Laborarbeiten behilflich waren.

LEBENS LAUF

Am 1. 5. 1937 wurde ich in Dresden als Tochter des Offiziers - zuletzt Oberst der Sch. Pol. a. D. - und seiner Ehefrau Eva, geb. Krause geboren.

Im Sommer 1943 trat ich in Dresden in die Volksschule ein. Meine Reifeprüfung legte ich im Frühjahr 1956 am Droste-Hülshoff-Gymnasium in Freiburg ab.

Nach einem siebenmonatigen Auslandsaufenthalt in Paris studierte ich im Wintersemester 1956/57 Biologie und Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im April 1957 begann ich eine Apothekenpraktikantenzeit in Ludwigshafen, die ich im Frühjahr 1959 mit dem Pharmazeutischen Vorexamen abschloß.

Anschließend nahm ich, meinen Neigungen folgend, das Studium der Medizin in München auf. Nach der in München bestandenen ärztlichen Vorprüfung im Wintersemester 1961/62 setzte ich mein Studium in München, Innsbruck und Wien fort. Seit dem Sommersemester 1964 war ich wieder an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert und legte dort im Winter 1965/66 das Staatsexamen ab.

Während meiner Schul- und Studienzeit konnte ich durch Teilnahme an Lehrgängen sowie durch verschiedene Ferienaufenthalte in Frankreich und Spanien meine Sprachkenntnisse vervollkommen. Ferner konnte ich durch wiederholte, längere Vertretungen in Apotheken meine Pharmaziekenntnisse erweitern.

